

TRABAJO FINAL DE GRADO

**Grado en Ingeniería Biomédica**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE RETT**



**Memoria y Anexos**

<b>Autor:</b>	Ana Tost Abadías
<b>Director:</b>	Alejandro Bachiller Matarranz
<b>Co-Director:</b>	Carolina Migliorelli Falcone
<b>Ponente:</b>	Joan Francesc Alonso López
<b>Convocatoria:</b>	Junio 2018



## Resum

El síndrome de Rett (SR) és un trastorn neurològic que provoca un procés degeneratiu del sistema nerviós. L'origen de la malaltia està associat a una mutació de la regió codificant del gen MECP2 del cromosoma X dominant, afectant principalment al sexe femení. L'objectiu de l'estudi és avaluar la funció cognitiva de 30 pacients amb SR mitjançant l'anàlisi dels senyals d'electroencefalografia (EEG), obtinguts durant la execució de tasques neuropsicològiques. Per això, s'ha realitzat un anàlisi espectral dels senyals avaluant la potència absoluta, potència relativa, entropia espectral de Shannon, freqüència mitjana, BSI (Brain Symmetry Index), realitzant finalment un anàlisi estadístic.

Els resultats obtinguts mostren un augment de la potència a les bandes freqüencials ràpides, especialment a beta, i una disminució a la banda delta, indicant que les tasques d'estimulació neuropsicològica han suposat una millora cognitiva, augmentant l'estat de concentració i activitat mental intensa. A l'anàlisi estadístic es mostra una millora de la simetria en les pacients més joves, indicant una bona resposta a l'estimulació. Pel contrari, les pacients més grans no milloren la seva simetria degut al procés degeneratiu de la malaltia.

**Paraules clau:** Síndrome de Rett, entrenament cognitiu, electroencefalografia, eye-tracking, eliminació automàtica d'artefactes, anàlisi espectral, anàlisi estadístic.

## Resumen

El Síndrome de Rett (SR) es un trastorno neurológico que provoca un proceso degenerativo del sistema nervioso. El origen de la enfermedad está asociado a una mutación en la región codificante del gen MECP2 del cromosoma X dominante, afectando principalmente al sexo femenino. El objetivo del estudio es evaluar la función cognitiva de 30 pacientes con SR mediante el análisis de las señales de electroencefalografía (EEG), obtenidas durante la ejecución de tareas neuropsicológicas. Para ello se ha realizado un análisis espectral de las señales evaluando la potencia absoluta, potencia relativa, entropía espectral de Shannon, frecuencia mediana, BSI (Brain Symmetry Index), realizando finalmente un análisis estadístico.

Los resultados obtenidos muestran un aumento de la potencia en las bandas frecuenciales rápidas, especialmente en beta, y una disminución en la banda delta, indicando que la estimulación neuropsicológica ha supuesto una mejora cognitiva, aumentando el estado de concentración y de actividad mental intensa. En el análisis estadístico se muestra una mejora de la simetría en las pacientes más jóvenes, indicando una buena respuesta a la estimulación. Por lo contrario, las pacientes más mayores no mejoran su simetría debido al proceso degenerativo de la enfermedad.

**Palabras clave:** Síndrome de Rett, entrenamiento cognitivo, electroencefalografía, eye-tracking, eliminación automática de artefactos, análisis espectral, análisis estadístico.

## **Abstract**

Rett Syndrome (RS) is a neurological disorder that causes a degenerative process of the nervous system. The origin of the disease is associated with a mutation in the coding region of the MECP2 gene of the dominant X chromosome, so it mainly affects the female sex. The objective of the study is to evaluate the cognitive function of 30 patients with RS by analyzing the electroencephalography (EEG) signals obtained during the execution of neuropsychological tasks. To do this, a spectral analysis of the signals is performed, evaluating the absolute power, relative power, Shannon spectral entropy, median frequency, BSI (Brain Symmetry Index) and finally, a statistical analysis.

The results show an increase in the power in the fast frequency bands, especially in beta, and a decrease in the delta band, which indicates that the neuropsychological tasks have supposed a cognitive improvement, increasing the state of concentration and intense mental activity. In the statistical analysis an improvement of the symmetry is shown in the youngest subjects, indicating a good response to the stimulation. On the other hand, the older patients do not improve their symmetry because of the degenerative process of the disease.

**Key words:** Rett Syndrome, cognitive training, electroencephalography, eye-tracking, automatic removal of artifacts, spectral analysis, stadistical analysis.

## Agradecimientos

Quiero dar las gracias al Dr. Alejandro Bachiller y a la Dra. Carolina Migliorelli, co-directores de este proyecto, por el seguimiento y apoyo que me han dado a lo largo de estos meses. Han sido fundamentales para poder desarrollar este estudio y me han dado la oportunidad de aprender y mejorar en el campo del procesamiento de señales gracias a sus extensos conocimientos.

También quiero agradecer al Dr. Sergio Romero su implicación en el proyecto, así como todas las aportaciones realizadas. Ha contribuido en la dirección del trabajo y su experiencia en el ámbito ha sido clave para el estudio. También agradecer a la Dra. Inés Medina, neuropsicóloga del hospital Sant Joan de Dèu, por aportar la base de datos del estudio, así como los datos clínicos necesarios.

Finalmente, le doy gracias a mi padre por ser mi mayor motivación y a mi madre por hacerlo posible.

## **Glosario**

**SR:** Síndrome de Rett

**EEG:** Electroencefalografía

**SPM:** Statistical Probability Maps

**BSI:** Brain Symmetry Index

**MF:** Frecuencia Mediana

**SE:** Entropía espectral de Shannon

**PSD:** Densidad Espectral de Potencia

**PSDn:** Densidad Espectral de Potencia Normalizada

**SD:** Desviación estándar

**PA:** Potencia absoluta

**PR:** Potencia relativa

# Índice

<b>RESUM</b>	<b>I</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>V</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Electroencefalografía .....	1
1.2. Síndrome de Rett .....	4
<b>2. OBJETIVOS Y MOTIVACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>9</b>
3.1. Descripción de la base de datos.....	9
3.2. Pre-procesado y eliminación automática de artefactos .....	10
<b>4. ANÁLISIS ESPECTRAL</b>	<b>14</b>
4.1.1. Densidad espectral de potencia (PSD).....	14
4.1.2. Potencia absoluta (AP) y potencia relativa (RP) .....	15
4.1.3. Entropía espectral de Shannon (SE) .....	16
4.1.4. Frecuencia mediana (MF) .....	16
4.2. Brain Symmetry Index (BSI) .....	16
4.3. Estadística .....	17
4.3.1. T-test .....	17
4.3.2. Regresión lineal del BSI .....	18
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
5.1. Pre-procesado de las señales EEG .....	19
5.2. Potencia absoluta.....	23
5.3. Potencia relativa.....	27
5.4. Ratio beta/delta .....	30
5.5. Frecuencia mediana (MF) y entropía espectral de Shannon (SE) .....	31
5.6. Relación con las variables clínicas.....	33



<b>6. IMPACTO AMBIENTAL</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS</b>	<b>37</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS:</b>	<b>43</b>
A. Diferencia beta/delta vs edad.....	43
B. Diferencia beta/delta vs edad por zonas.....	43
C. Diferencia beta/delta vs edad por hemisferios .....	46
D. Diferencia del BSI por bandas .....	47

## Lista de figuras:

<b>Figura 1:</b> Funcionamiento del sistema de captación del EEG (Bear, M; Connors, B; Paradiso 2014)	1
<b>Figura 2:</b> Representación en el tiempo de ejemplos de ondas EEG (Malmivuo and Plonsey 1995)	3
<b>Figura 3:</b> Sistema 10/20 (A) y sistema 10/10 (B) (Maskeliunas et al. 2016)	4
<b>Figura 4:</b> Diagrama de etapas y síntomas asociados del síndrome de Rett. <i>Fuente: elaboración propia.</i>	5
<b>Figura 5:</b> Diagrama esquemático de los pasos seguidos en los registros de EEG	9
<b>Figura 6:</b> Mapa de la colocación de los electrodos	10
<b>Figura 7:</b> Etapas de la eliminación automática de artefactos	11
<b>Figura 8:</b> Gráfico del acelerómetro del sujeto 2	11
<b>Figura 9:</b> Gráfico de la derivada del acelerómetro del sujeto 2	12
<b>Figura 10:</b> Gráfico de la derivada del acelerómetro del sujeto 2 donde se muestra el umbral obtenido ( <i>UmbralAc</i> )	12
<b>Figura 11:</b> Sujeto rechazado porque no presenta un mínimo de 18 épocas libres de artefactos en cada una de las fases.	19
<b>Figura 12:</b> Sujeto incluido en el análisis.	20
<b>Figura 13:</b> Diferencia de la potencia absoluta entre la fase inicial y la final para cada banda	23
<b>Figura 14:</b> Mapa topográfico de la potencia absoluta promedio	24
<b>Figura 15:</b> Mapa topográfico de la diferencia de la potencia absoluta entre fases	25
<b>Figura 16:</b> SPM de la potencia absoluta a lo largo del registro	26
<b>Figura 17:</b> Mapa topográfico de la potencia relativa promedio	27

<b>Figura 18:</b> Mapa topográfico de la diferencia de la potencia relativa entre fases	28
<b>Figura 19:</b> SPM de la potencia relativa a lo largo del registro	29
<b>Figura 20:</b> Relación beta/delta y diferencia entre fase inicial y final	30
<b>Figura 21:</b> SPM relación beta/delta con significancia estadística a $p=0.05$	30
<b>Figura 22:</b> SE y MF promedio en cada fase	31
<b>Figura 23:</b> Diferencia entre fases de SE y MF promedio	32
<b>Figura 24:</b> Estadística diferencias significativas a lo largo del registro	32
<b>Figura 25:</b> Gráfico de barras de la diferencia del BSI por cada sujeto	33
<b>Figura 26:</b> Boxplot de la diferencia del BSI final-inicial vs edad. Se obtiene un coeficiente de regresión $r=-0.48521$ y un $p_{val}=0.03421$ .	34
<b>Figura 27:</b> Diferencia del BSI final-inicial vs edad con el método de regresión. Se obtiene un coeficiente de regresión $r=0.47521$ y un $p_{val}=0.034217$ .	34
<b>Figura 28:</b> Boxplot de la diferencia del BSI final-inicial vs lenguaje	35
<b>Figura 29:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad	43
<b>Figura 30:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales posteriores	44
<b>Figura 31:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales posteriores+centrales	44
<b>Figura 32:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales centrales	45
<b>Figura 33:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales frontales	45
<b>Figura 34:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad hemisferio izquierdo	46
<b>Figura 35:</b> Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad hemisferio derecho	46
<b>Figura 36:</b> Boxplot de la diferencia del BSI por bandas	47

## Lista de tablas:

**Tabla 1:** Severidad de la sintomatología del SR en función de la mutación. Fuente: *elaboración propia*.

6

**Tabla 2:** Épocas libres de artefactos en cada fase para todos los sujetos 21

**Tabla 3:** Presupuesto establecido en relación al personal involucrado en el proyecto 39

**Tabla 4:** Presupuesto establecido en relación al software utilizado en el proyecto 39

**Tabla 5:** Presupuesto establecido en relación al gasto de local 40

**Tabla 6:** Presupuesto establecido en relación a los gastos de material 40

**Tabla 7:** Presupuesto total del proyecto 40

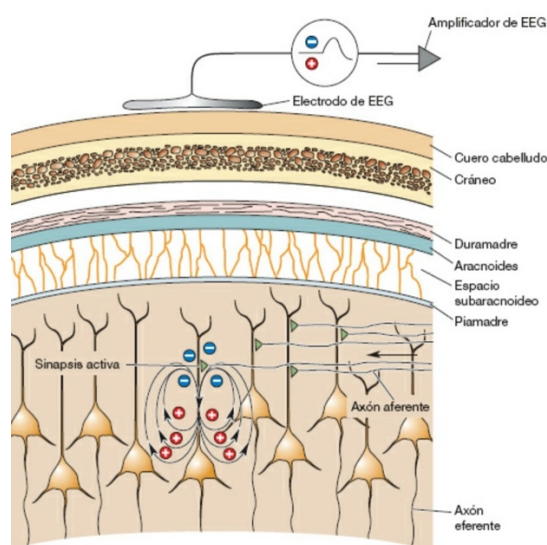
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) es una prueba médica utilizada para medir la actividad eléctrica del cerebro, es decir, registra los potenciales de acción de las neuronas situadas en el córtex cerebral. En concreto, la señal EEG es el resultado de la suma temporal y espacial de los potenciales post-sinápticos generados por las neuronas piramidales. De tal manera, que se entiende por un registro de EEG como la representación de las fluctuaciones de voltaje generadas en el cerebro a lo largo del tiempo. (Ramos-Argüelles et al. 2009)

Para realizar el registro del EEG se utilizan electrodos superficiales situados en el cuero cabelludo del paciente. Estos se encargan de registrar el campo eléctrico generado por las corrientes iónicas que provienen de las neuronas y enviarlo al ordenador para su almacenaje y posterior análisis. Una de las principales ventajas de esta técnica es que ofrece una excelente resolución temporal, ya que los cambios de actividad pueden ser registrados de manera casi inmediata (1 a 3 ms). Sin embargo, la resolución espacial cuenta con más limitaciones, ya que dependerá del número de electrodos utilizados. Cada electrodo registra el campo eléctrico en una zona neuronal no delimitada y, por lo tanto, conocer el punto exacto donde se genera la actividad puede suponer ciertas dificultades. (Kaur and Kaur 2015)

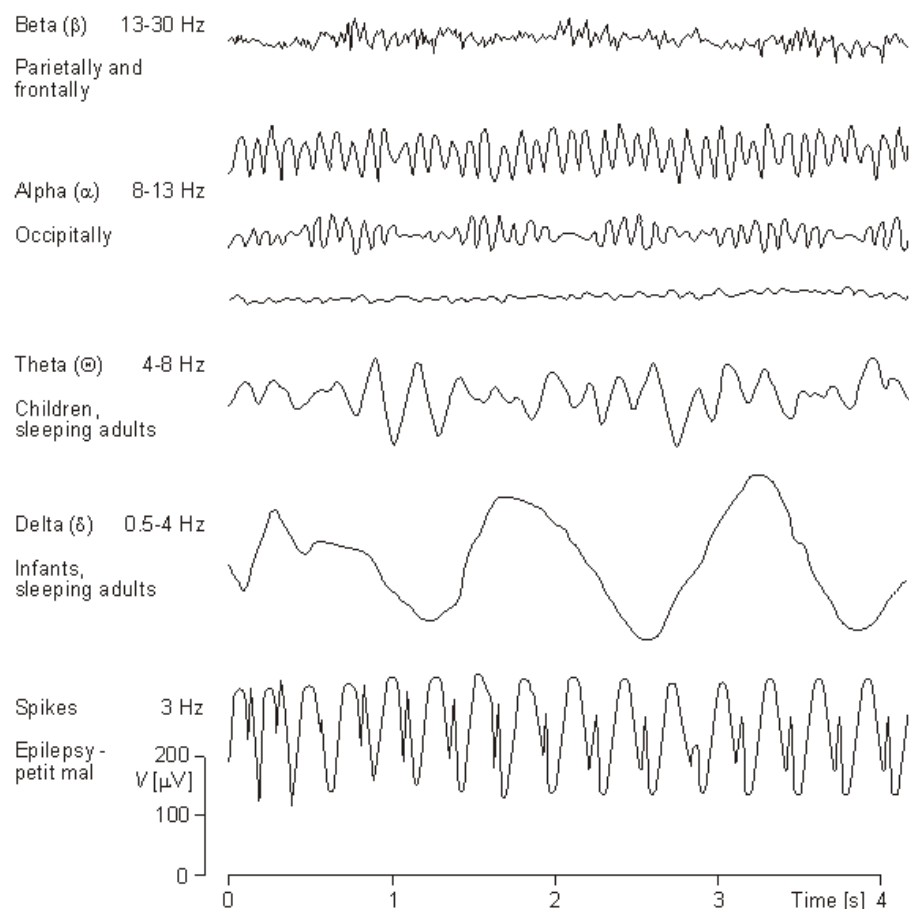
A continuación, en la *Fig. 1* se puede observar una imagen explicativa de la generación de la actividad eléctrica cerebral, así como de su registro mediante los electrodos de EEG:



**Figura 1:** Funcionamiento del sistema de captación del EEG (Bear, M; Connors, B; Paradiso 2014)

Una de las principales estrategias para analizar la señal de EEG es descomponerla en diferentes componentes frecuenciales, de esta manera se pueden observar diferentes patrones básicos que oscilan a frecuencias características y que permiten clasificar la actividad cerebral en rangos frecuenciales, localización encefálica y condición fisiológica. A continuación, se describen los ritmos frecuenciales principales (Niedermeyer and Silva 2004) y en la *Fig. 2* se muestra un ejemplo gráfico de las ondas cerebrales descritas:

- Ondas delta,  $\delta$  (1,3 – 3,5 Hz): se trata de las ondas más lentas, las cuales predominan en el sueño profundo, respiración forzada, niños y adolescentes. Su aparición en adultos despiertos supone un indicio de lesión. Se localizan mayoritariamente en las regiones frontal y parietooccipital y su amplitud oscila entre 100 – 200  $\mu\text{V}$ .
- Ondas theta,  $\theta$  (3,5 – 7,5 Hz): principal componente en las regiones parietal y temporal en niños. Se observa en reposo con los ojos abiertos y durante las primeras fases del sueño. En adultos predominan en la región occipital y su amplitud oscila alrededor de los 70  $\mu\text{V}$ . Cabe destacar que es normal en jóvenes, pero si aparece en adultos es indicio de lesión, tensión o frustración.
- Ondas alfa,  $\alpha$  (7,5 - 13 Hz): ondas predominantes en el registro de EEG en adultos despiertos en situación de reposo, se favorece la aparición del ritmo alfa cuando se tiene los ojos cerrados y es síntoma de relajación. Desaparecen durante el sueño y su amplitud es cercana a los 50  $\mu\text{V}$ .
- Ondas beta,  $\beta$  (13 - 30 Hz): aparecen durante la activación del sistema nervioso central, está presente en estados de alerta, ojos abiertos y actividad mental intensa. Predomina en las regiones frontal y fronto-polar y su amplitud oscila entre 20 y 30  $\mu\text{V}$ .
- Ondas gamma,  $\gamma$  (>30 Hz): la actividad gamma se considera un buen indicador de sincronización ante la presencia de estímulos sensoriales, visuales y auditivos. Se presentan con muy baja amplitud y su ocurrencia es muy rara, su detección suele utilizarse para confirmar ciertas patologías cerebrales. (Niedermeyer and Silva 2004)



**Figura 2:** Representación en el tiempo de ejemplos de ondas EEG (Malmivuo and Plonsey 1995)

El sistema de posicionamiento de electrodos utilizado en este estudio es el 10/20. El sistema internacional 10/20 se ha mantenido como el estándar de facto para la colocación de electrodos durante medio siglo. El propósito de dicho sistema fue proporcionar un método reproducible para colocar un pequeño número de electrodos (típicamente 21) suficientes para cubrir la superficie cerebral con poca necesidad de alta resolución espacial y precisión en la colocación. Con la llegada de los sistemas de hardware EEG multicanal y el desarrollo de métodos topográficos y de tomografía a partir de la localización de fuentes mediante el modelo inverso, aumentó la necesidad de extender el sistema 10/20 a uno que ofreciera un sistema de configuración de electrodos de mayor densidad. De esta manera, se desarrolló el sistema 10/10, el cual es una extensión del original 10/20 con una densidad de canal superior. La nomenclatura de posicionamiento de los electrodos también fue modificada y aceptada por la ACNS y la IFCN. (Jurcak, Tsuzuki, and Dan 2007). A continuación, en la *Fig. 3* se muestra una imagen comparativa de ambos sistemas de posicionamiento de electrodos y sus respectivas nomenclaturas:



B

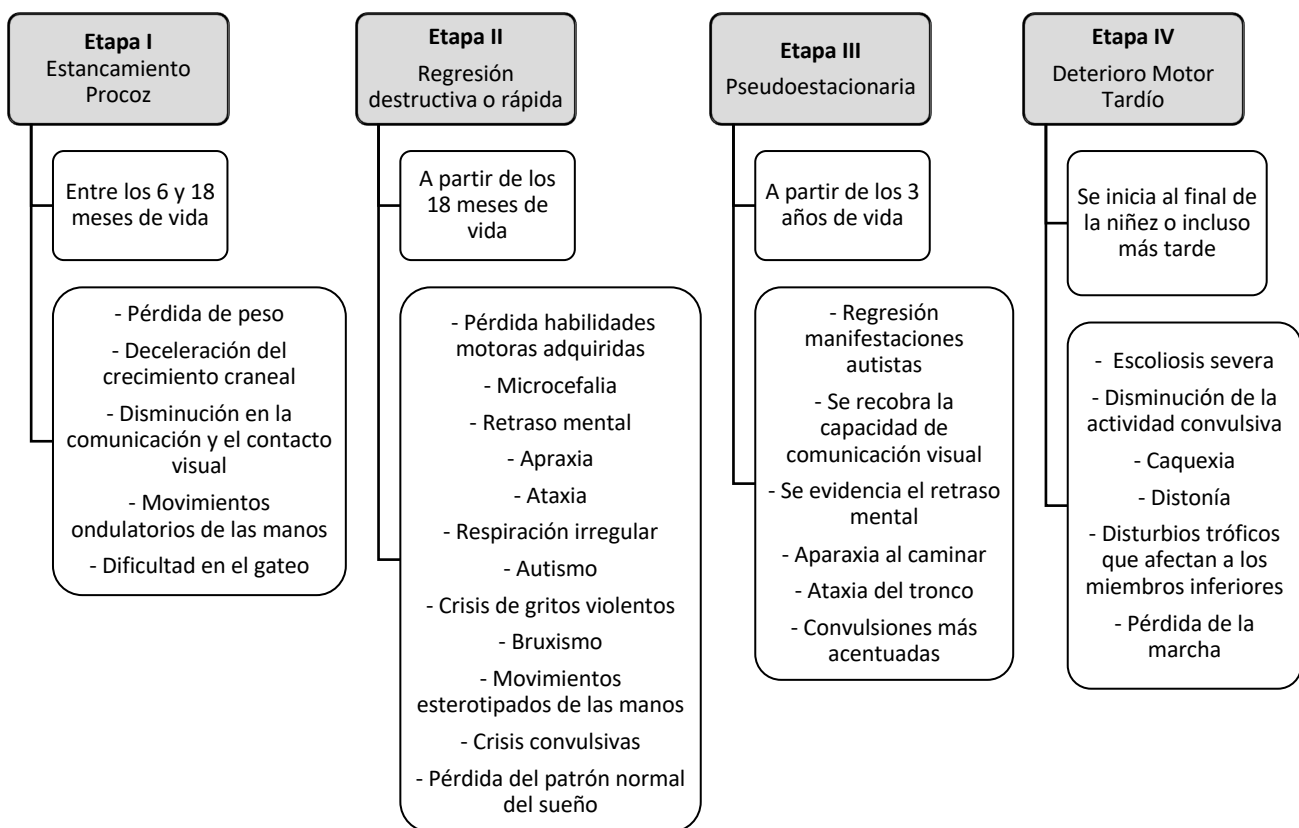
## 1.2. Síndrome de Rett

El síndrome de Rett es un trastorno neurológico que provoca un proceso degenerativo del sistema nervioso, manifestándose como una alteración global del desarrollo psicomotriz del individuo afectado. Fue descubierto por el neurólogo pediátrico Andreas Rett tras observar los mismos movimientos estereotipados de las manos en dos pacientes de su consulta. Tras examinarlas, descubrió que ambas pacientes tenían el mismo historial clínico y coincidían en los síntomas. En el 1966, lo asoció a un desorden metabólico y lo denominó “hiperamonemia atrófica cerebral”. Finalmente, en el 1983 se definió clínicamente por Bengt Hagberg (Kyle, Vashi, and Justice 2018). Afecta a entre 1:10000 – 15000 nacimientos de niñas vivas y el proceso se inicia tras un período de apariencia normal que suele durar hasta los seis meses. Tras estos meses de desarrollo habitual, la paciente empieza a perder las habilidades que había adquirido hasta el momento y aparecen los primeros síntomas: microcefalia, ataxia, apraxia, autismo, retraso mental y movimientos estereotipados de las manos (Ahonniska-Assa et al. 2018).

El origen de la enfermedad está asociado a una mutación en la región codificante del gen MECP2 del cromosoma X dominante, concretamente en el extremo distal de su brazo largo (Xq28). Por ese motivo, suele ser letal para el cigoto masculino y afecta principalmente al sexo femenino. La región codificante afectada es la que codificará la proteína MeCP2, la cual se une al DNA y tiene la función de silenciar otros genes, indicando cuando deben dejar de actuar. Por consiguiente, el gen MECP2 es un regulador genético con una función clave a nivel cerebral. En el caso de los pacientes con síndrome de Rett, el gen no trabajará de manera habitual y, por lo tanto, se sintetizarán cantidades insuficientes de la proteína MeCP2. La falta de regulación genética hará que éstos permanezcan activos en etapas inadecuadas, produciendo a largo plazo problemas de desarrollo neurológico.

El proceso degenerativo se puede clasificar en cuatro etapas (Kyle, Vashi, and Justice 2018) y se muestra en la *Fig.4*:





**Figura 4:** Diagrama de etapas y síntomas asociados del síndrome de Rett. *Fuente: elaboración propia.*

El síndrome de Rett (SR) clásico ocurre a consecuencia de mutaciones en el gen MECP2, tal y como se ha explicado anteriormente. Sin embargo, el fenotipo de esta enfermedad es variado, por lo que se conocen 4 formas atípicas que se asocian con mucha menor frecuencia que la forma clásica a mutaciones del gen MECP2. En algunos casos, se asocian al menos con otros dos genes: CDKL5 y FOXP1. Cabe destacar que estas variantes suelen ser más leves, sobre todo en la disfunción motora.

Las cuatro variantes son:

- Síndrome de Rett con regresión tardía: la regresión del desarrollo psicomotor se manifiesta, generalmente, después de los cuatro años de edad y de forma menos insidiosa.
- Síndrome de Rett con lenguaje conservado: tras la fase de regresión consiguen pronunciar palabras adquiridas antes de manifestarse la enfermedad.
- Síndrome de Rett con epilepsia precoz: cumplen los criterios del SR clásico, pero los síntomas comienzan antes de los 6 meses con crisis epilépticas.
- Variante congénita del síndrome de Rett: ausencia del período de normalidad en el desarrollo psicomotor, pero cumpliendo con los criterios del SR clásico.

El 80% de las pacientes con SR clásico y el 40% de las afectadas con alguna forma atípica (regresión tardía y lenguaje conservado) tienen mutado el gen MECP2. El SR con epilepsia precoz y la variante congénita tienen mutados los genes CDKL5 y FOXP1. En el caso del gen CDKL5, la mutación se localiza en el cromosoma X (Xp22.13) y su principal acción consiste en codificar la proteína cinasa dependiente de ciclina 5. En relación al gen FOXP1, la mutación se halla en el cromosoma 14 (14q12) y se encarga de codificar la proteína FOXP1, la cual actúa como represora de la transcripción al reclutar a las proteínas Groucho y KDM5B, las cuales inhiben la expresión de determinados genes (Pantaleón and Juvier 2015). A continuación, en la *Tabla 1* se muestran las diferencias sintomáticas asociadas a la mutación de cada uno de los genes descritos:

**Tabla 1:** Severidad de la sintomatología del SR en función de la mutación. Fuente: *elaboración propia*.

	<b>Mutación MECP2</b>	<b>Mutaciones y deleciones de CDKL5</b>	<b>Mutaciones, duplicaciones y deleciones de FOXP1</b>
<b>Desarrollo</b>	Regresión entre el primer y tercer año	Regresión severa temprana	Regresión severa temprana
<b>Interacción social</b>	Pobre	Pobre	Pobre
<b>Tono muscular</b>	Inicialmente normal, evoluciona hacia hipotonía	Hipotonía temprana, evoluciona hacia espasticidad	Hipotonía
<b>Lenguaje</b>	Ausente	Ausente	Ausente o mínimo
<b>Ambulación</b>	Dispraxia o ausente	Dispraxia o ausente	Ausente
<b>Movimientos anormales</b>	Movimientos estereotipados de las manos	Movimientos estereotipados de las manos, bruxismo (40%)	Discinesia y movimientos estereotipados
<b>Disfunción autónoma</b>	+++	+	+
<b>Anomalías respiratorias</b>	Hiperventilación durante el desvelo	Ausentes o mínimas	Ausentes o mínimas
<b>Comportamiento autista</b>	A menudo presente	Contacto visual deficiente, interacción social reducida	Contacto visual deficiente, interacción social reducida
<b>Trastornos del sueño</b>	Patrón de sueño pobre	Patrón de sueño pobre	Patrón de sueño pobre
<b>Microcefalia</b>	Microcefalia adquirida	Mayormente en el límite (30%)	Tamaño de la cabeza límite al nacer, microcefalia posnatal grave
<b>Dimorfismos faciales</b>	Mayormente ausente	Mayormente ausente	Únicamente en pacientes con deleciones
<b>Epilepsia</b>	Parcialmente complejo y convulsiones tonicoclónicas generalizadas	Encefalopatía epiléptica de inicio temprano con espasmos, mioclonos y convulsiones tonicoclónicas generalizadas prolongadas.	Espasmos infantiles en pacientes con duplicación del gen. Parcialmente complejo, convulsiones tonicoclónicas generalizadas y mioclonos.

*+, poco severo; ++, severo; +++, muy severo;*

## 2. OBJETIVOS Y MOTIVACIÓN

A pesar de que el síndrome de Rett está considerado como una enfermedad rara por su baja tasa de afectación, es la segunda causa de discapacidad intelectual en niñas después del síndrome de Down. Actualmente no existe ningún fármaco ni otro tratamiento que consiga frenar o modificar la historia natural de esta enfermedad. Recientemente, se han comenzado a evaluar aspectos relacionados con el comportamiento y los procesos cognitivos en pacientes con síndrome de Rett a través de la combinación de técnicas como el EEG, el seguimiento ocular (*eye-tracking*) o la adaptación de protocolos de potenciales evocados. El EEG es una técnica relativamente sencilla y de bajo coste en relación a otras técnicas de neuroimagen que permite registrar la actividad cerebral, y que cada vez se utiliza más como herramienta clínica para la monitorización de diferentes enfermedades neurológicas (Fabio et al. 2016). Diversos trabajos en la literatura han indicado que las pacientes con síndrome de Rett muestran intención y preferencia con respecto a los estímulos sociales y cognitivos, alcanzando pequeñas capacidades de aprendizaje. La búsqueda de nuevos marcadores biológicos a partir de las señales EEG que permitan caracterizar y comprender en mayor medida esta enfermedad han motivado este proyecto.

Estudios pioneros en el análisis de la señal de EEG en el síndrome de Rett han observado una concentración de potencia en las bandas de frecuencia bajas, dicho comportamiento ha sido asociado con un comportamiento patológico. La hipótesis de partida en este trabajo de investigación es que se espera observar un aumento de potencia en las bandas de frecuencia rápidas y una disminución en las bandas lentas (fundamentalmente en delta). Dicha variación de la actividad espectral cerebral tras la realización de tareas neuropsicológicas, se ha relacionado con una estimulación de la respuesta cognitiva y un mayor estado de concentración y actividad mental.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la función cognitiva de las niñas con SR mediante el análisis de señales provenientes de electroencefalografía (EEG) durante la ejecución de tareas neuropsicológicas, así como caracterizar los cambios en la actividad de EEG a lo largo de la misma. Para conseguir este objetivo es necesario realizar un protocolo de preprocesado y procesado de señales biomédicas. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos.

- I. Pre-procesado de la señal y limpieza de artefactos: seleccionar automáticamente las épocas libres de artefactos, así como descartar pacientes que debido al elevado número de artefactos no pueden ser considerados para hacer un análisis fehaciente.
- II. Cálculo de parámetros espectrales: calcular parámetros espectrales para evaluar las variaciones de potencia en las distintas bandas de interés, caracterizar la distribución espectral de la PSD y medir la asimetría cerebral entre hemisferios.

- III. Realización de análisis estadísticos para caracterizar los cambios producidos en la actividad cerebral durante el registro: evaluar las variaciones de potencia entre las distintas fases del registro, así como conocer la evolución de la distribución espectral de la PSD y las variaciones de la asimetría cerebral.
- IV. Analizar las asociaciones/correlaciones entre los patrones espectrales y los marcadores clínicos: relacionar los resultados obtenidos del cálculo de parámetros espectrales y el análisis estadístico con los datos clínicos recopilados.

### 3. METODOLOGÍA

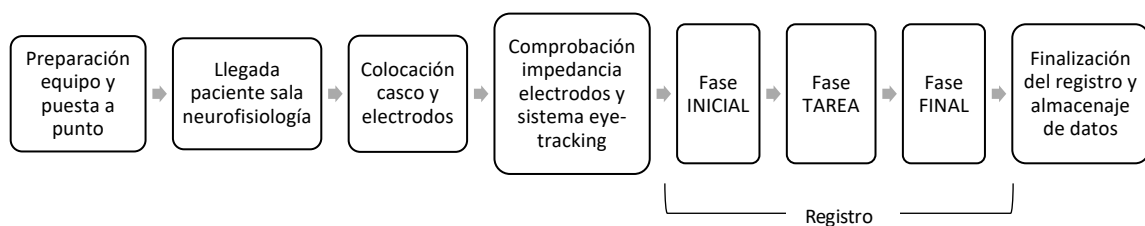
#### 3.1. Descripción de la base de datos

La base de datos que ha sido analizada se registró en el Hospital Sant Joan de Déu y consta de 30 pacientes pediátricos con Síndrome de Rett.

Cada registro de EEG tiene una duración de 30 minutos, los cuales están divididos en tres fases de 10 minutos cada una:

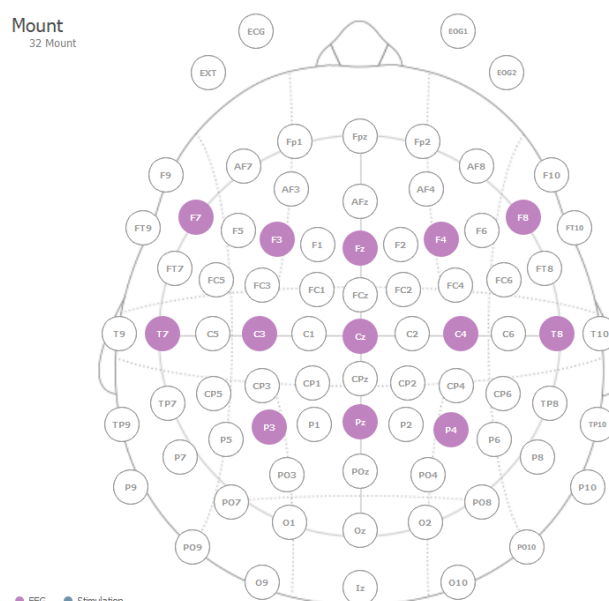
- Fase INICIAL: distracción mediante un medio audiovisual
- Fase TAREA: actividad de seguimiento ocular (*eye-tracking*)
- Fase FINAL: distracción mediante un medio audiovisual

A continuación, en la *Fig. 5* se muestra el proceso desde que la paciente llega al hospital hasta que termina el registro:



**Figura 5:** Diagrama esquemático de los pasos seguidos en los registros de EEG

Las señales EEG fueron registradas con el sistema de adquisición Starstim 20 de Neuroelectrics Barcelona S.L.U. Se trata de un registro monopolar de 13 canales con una frecuencia de muestreo de 500 Hz en el que las señales están medidas entre cada electrodo y una referencia común, la cual ha sido situada en el lóbulo de la oreja derecha del paciente. De manera adicional, el sistema Starstim permite registrar la información del movimiento de la cabeza en cada uno de los pacientes a través de un acelerómetro colocado en el gorro de EEG. En la *Fig. 6*, se muestran los 13 canales utilizados:

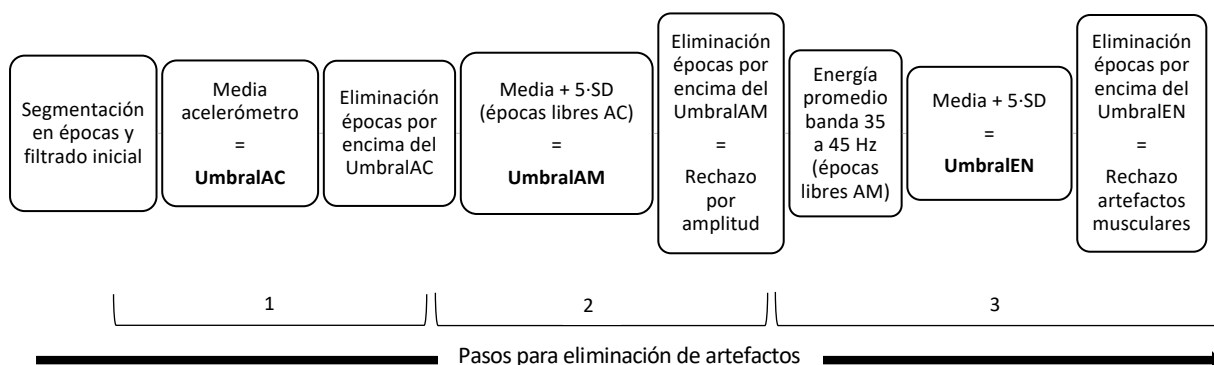


**Figura 6:** Mapa de la colocación de los electrodos. Fuente: *elaboración propia*

### 3.2. Pre-procesado y eliminación automática de artefactos

El primer paso del pre-procesado consiste en la segmentación en épocas de 5 segundos. Seguidamente, se elimina la componente continua y las derivas lineales y se aplica un filtro paso banda entre 0,5 y 45 Hz. Tras el filtrado inicial, se crean las matrices de datos para cada una de las fases (inicial, tarea y final). Para ello, una señal de *trigger* proporciona la información sobre el cambio de una fase a otra y, en caso de no tener la señal de *trigger*, se consideran 10 minutos por fase siguiendo el asesoramiento del personal clínico del Hospital de Sant Joan de Deu. Por lo tanto, el número estimado de épocas por cada fase es de 120. Cabe destacar que en esta fase inicial ya se rechazaron dos de los sujetos, debido a que las señales registradas eran de muy corta duración.

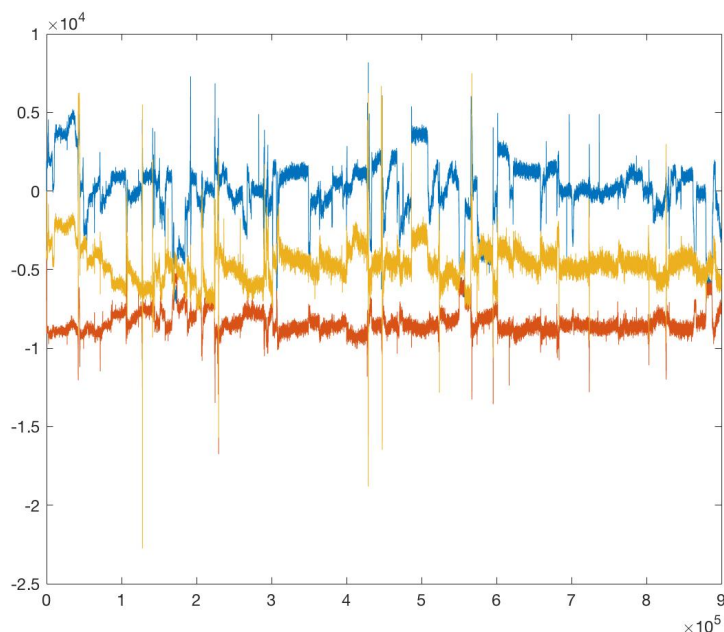
Tras este filtro inicial, se inicia el rechazo de artefactos debido a movimientos, contaminación ocular, sudoración y contaminación muscular. En sujetos jóvenes y sanos se suele utilizar un umbral de  $\pm 150 \mu V$  para limitar la amplitud máxima de la señal (artefactos de movimiento, oculares y sudoración); y de umbral en energía de 25 o 50  $\mu V^2$  (dependiendo de la zona cerebral), para detectar los artefactos musculares (Anderer et al. 1992). En el caso de este proyecto, al tratarse de pacientes con una patología severa y con una elevada variabilidad se decide relativizar los umbrales absolutos de la literatura calculando el valor umbral para cada paciente en función de las características de su registro. A continuación, en la Fig. 7 se muestra el diagrama esquemático del proceso seguido para el rechazo de las épocas artefactuadas:



**Figura 7:** Etapas de la eliminación automática de artefactos

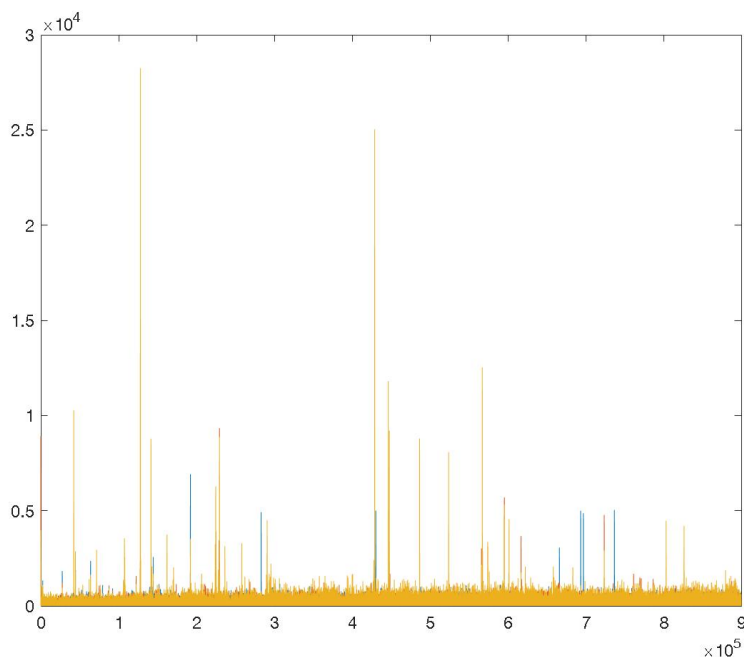
### 1. Umbral Acelerómetro:

En primer lugar, se analiza la información del acelerómetro para detectar los movimientos bruscos de la paciente, ya que el acelerómetro muestra el movimiento del sujeto en los 3 ejes (x, y, z). En la siguiente imagen se muestra el gráfico del acelerómetro de uno de los sujetos. Los cambios bruscos de pendiente indican el instante y la dirección del movimiento del paciente.



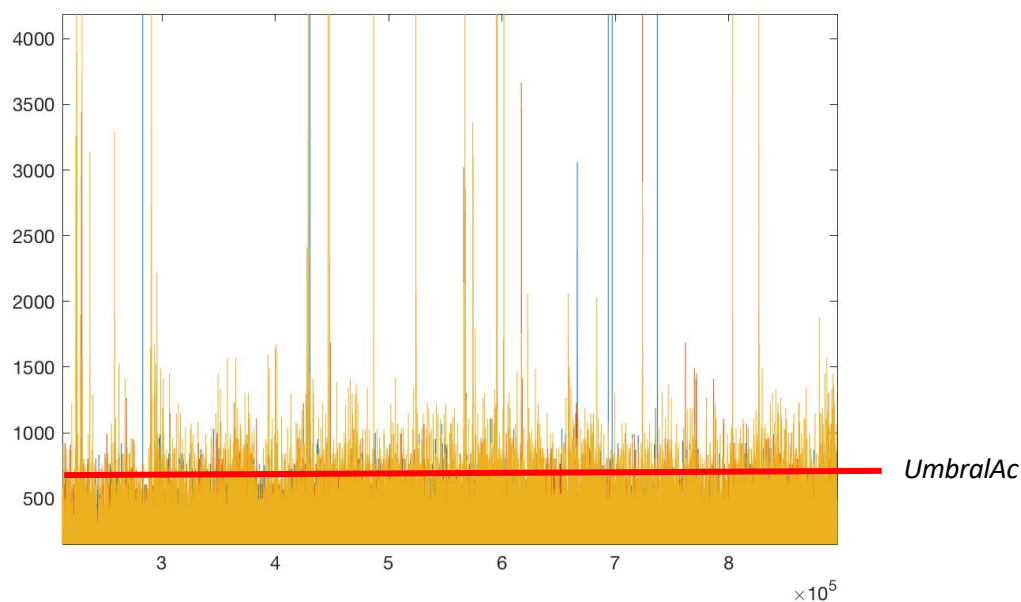
**Figura 8:** Gráfico del acelerómetro del sujeto 2

Para determinar los movimientos bruscos, en primer lugar, se realiza el cálculo de la derivada del acelerómetro en valor absoluto. De esta manera se acentúan los cambios de pendiente, permitiendo determinar los puntos de mayor movimiento (picos de la derivada):



**Figura 9:** Gráfico de la derivada del acelerómetro del sujeto 2

En segundo lugar, se calcula la media de la derivada del acelerómetro en los 3 ejes y se multiplica por un factor  $k$  igual a 3 con la finalidad de detectar valores suficientemente elevados asociados a movimientos bruscos de la paciente. De esta manera se obtiene un umbral (*UmbralAc*) que limita los picos e incluye el resto de la señal.



**Figura 10:** Gráfico de la derivada del acelerómetro del sujeto 2 donde se muestra el umbral obtenido



Por último, una vez se ha obtenido el umbral del acelerómetro, se aplica a la señal de EEG filtrada inicialmente y se descartan del análisis aquellas épocas con amplitud superior al umbral fijado. De esta manera se realiza una selección de las épocas sobre las que posteriormente se calcularán la media y desviación estándar. Es decir, no se incluirán en los cálculos de la media y desviación estándar aquellas épocas correspondientes a movimientos bruscos de la paciente.

## **2. Rechazo de artefactos por amplitud:**

Se calcula la desviación estándar y la media de las épocas no descartadas con el *UmbralAC* y se obtiene el umbral de amplitud (*UmbralAm*) de la siguiente manera: media + 5·SD. Con este procedimiento se consiguen eliminar aquellas épocas consideradas *outliers*, es decir, cuya amplitud excede suficientemente el valor promedio de las amplitudes de todas las épocas. En el apartado de resultados se incluye una tabla en la que se muestran los umbrales obtenidos.

Una vez obtenido el umbral de amplitud, se aplica a la señal de EEG filtrada inicialmente y se eliminan las épocas por encima del umbral. De esta manera se rechazan los artefactos por amplitud.

## **3. Rechazo de artefactos musculares:**

Los artefactos musculares se encuentran principalmente en la banda frecuencial de 35 a 45 Hz. Por ello, para detectarlos se ha calculado la energía promedio (mediante la función *bandpower* de Matlab) de la señal filtrada por amplitud en dicha banda frecuencial. Para acentuar los picos de mayor energía, se realiza el sumatorio de los 13 canales y a partir de la señal sumatorio, se obtienen los cuartiles y se calcula la media y desviación estándar del total de épocas comprendidas entre el 25 y el 75%. A partir de estos valores, se obtiene el umbral de energía (*UmbralEN*) de la siguiente manera: media + 5 · SD. De forma análoga al rechazo de artefactos por amplitud, de esta manera se consiguen eliminar aquellos valores outliers (cuyo valor de energía en esta banda 35-45Hz supera suficientemente el promedio de todas las épocas evaluadas). Tras obtener el umbral de energía, se aplica a la señal filtrada por amplitud y se eliminan todas aquellas épocas que superen el valor umbral.

Al finalizar este proceso de rechazo de artefactos en tres etapas, se consigue una señal libre de artefactos tanto por movimientos, como por contaminación ocular y muscular.

## 4. Análisis espectral

Las señales biomédicas son observaciones de las actividades fisiológicas de los organismos, las cuales se extraen de estructuras biológicas que indican su composición o funcionamiento. Existen diversos tipos de señales biomédicas dependiendo del origen de las mismas, en el caso del presente estudio se trabaja con señales biomédicas de origen eléctrico (EEG) (Varela and Oliviero 2007).

Las señales biomédicas son parte fundamental del diagnóstico de un paciente y, por lo tanto, su análisis debe ser detallado y exhaustivo. El procesamiento de señales biomédicas permite obtener medidas uniformes y objetivas, con el fin de extraer información significativa que permite caracterizar enfermedades y facilitar el trabajo al personal médico, que durante muchos años ha analizado las señales biomédicas mediante inspección visual, buscando características anormales en su amplitud, forma, simetría, frecuencia, etc. Este proceso, además de resultar complejo, no ofrecía resultados claros y objetivos, ya que en gran parte dependían del especialista. Por este motivo, el procesamiento de señales biomédicas se ha consolidado en la rama de la ingeniería biomédica y constituye un área de investigación interdisciplinar, que tiene como objetivo desarrollar algoritmos adecuados a los diferentes tipos de señales y aplicaciones, para establecer diagnósticos más precisos (Bachiller 2012)

Un claro ejemplo de la necesidad del procesamiento de señales biomédicas es el caso de las señales de EEG, ya que se trata de señales no estacionarias, es decir, sus características varían a lo largo del tiempo. Por ello, es necesario aplicar técnicas de tiempo-frecuencia. Las herramientas para procesar señales no estacionarias no son tan efectivas, por este motivo, se divide la señal en segmentos y se suponen estacionarios (Guerrero 2011). Para conseguirlo se utiliza la STFT (Transformada de Fourier de Tiempo Corto), la cual sirve para inventanar la señal y estimar que los segmentos sí son estacionarios. Posteriormente, se aplica el cálculo de la PSD para conocer como está distribuida la potencia de la señal sobre las distintas frecuencias que la forman. Este es el primer paso del análisis espectral que se procede a explicar en este capítulo.

### 4.1.1. Densidad espectral de potencia (PSD)

Para iniciar el estudio de las señales se calcula la PSD de cada época y para cada canal como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación, siguiendo el teorema de Wiener Kintchine:

$$F[R_{xx}(\tau)] = S_{xx}(f) \quad (1)$$

Donde  $S_{xx}(f)$  es la densidad espectral de potencia:

$$S_{xx}(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} G_{x_T x_T}(f), \text{ siendo } X_T(t) = x(t) \Pi\left(\frac{t}{T}\right) \quad (2)$$

Para comprobarlo, se calcula la correlación de la señal enventanada:

$$R_{xx}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} R_{x_T x_T}(\tau) \quad (3)$$

y tomando la transformada de Fourier en ambos miembros de la ecuación y aplicando que es una señal de E.F., se constata el teorema (Moreno 2009):

$$F[R_{xx}(\tau)] = F\left[\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} R_{x_T x_T}(\tau)\right] = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} G_{x_T x_T}(f) = S_{xx}(f) \quad (4)$$

Para aplicarlo en Matlab y poder obtener la PSD de las señales EEG, se obtiene la secuencia de autocorrelación mediante la función *xcorr* y seguidamente se obtiene la densidad espectral de potencia mediante la función *fft*. Finalmente, se obtendrá el promedio de la PSD en cada fase del registro y se normalizará (PSDn) con respecto a toda la potencia en el intervalo de frecuencias considerado (0.5 – 45 Hz).

#### 4.1.2. Potencia absoluta (AP) y potencia relativa (RP)

La potencia se define como la cantidad de energía de una señal por unidad de tiempo. En el procesado de la señal de EEG es habitual calcular la potencia en una determinada banda de frecuencias. De esta manera para estimar la potencia absoluta (AP) se suma la contribución de cada componente del espectro de potencia de una señal. Otra forma común de representar la potencia de una señal es la potencia relativa (RP), para calcular la RP en una banda de frecuencias se divide la AP en dicha banda por la potencia en todo el rango de frecuencias.

En este estudio se obtienen la potencia absoluta a partir de la PSD y la potencia relativa a partir de la PSDn en las 4 bandas de interés: delta ( $\delta$  [1 4 Hz]), theta ( $\theta$  [4 7 Hz]), alfa ( $\alpha$  [8 13 Hz]) y beta ( $\beta$  [14 29 Hz]).

Tras obtener la potencia en cada banda, se calcula el promedio de cada canal para cada una de las fases (inicial, tarea y final), así como la diferencia de potencia entre dichas fases. Esto permite observar si ha habido variaciones de la potencia a lo largo del registro en las bandas de interés.

Para poder analizar mejor dichas variaciones de potencia se obtienen los ratios entre bandas frecuenciales. El cálculo consiste en dividir la media de la potencia absoluta de una banda entre la media de la potencia absoluta de la otra banda, obteniendo de este modo la relación entre ambas bandas. Este cálculo se realizará tanto en la fase inicial como en la final, ya que la comparación entre ambos ratios permitirá conocer la evolución de la potencia en las dos bandas a lo largo del registro. En el caso de este estudio se analizará el ratio beta/delta, ya que es donde se espera observar los cambios más notables.

### 4.1.3. Entropía espectral de Shannon (SE)

La frecuencia mediana y la entropía espectral de potencia son dos medidas espectrales utilizadas para la caracterización de la distribución espectral de la PSD.

La SE mide la irregularidad de una señal, estimada en términos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado. Por ello, un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme obtendría una SE elevada; en cambio, un espectro de potencia estrecho formado por pocas componentes espectrales (señal altamente predecible) tendría una SE baja. Por lo tanto, la SE puede considerarse como un cuantificador del desorden de una señal, implicando incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad. Al establecer una comparación entre dos señales, aquella con una SE menor será más regular y predecible (Ingenieros 2010). El cálculo de la SE se realiza de la siguiente manera:

$$SE = \frac{- \sum_{f=f_1}^{f_2} PSD_n(f) \cdot \ln\{PSD_n(f)\}}{\ln(R)} \quad (5)$$

Donde  $f_1$  y  $f_2$  representan la banda de interés [0.5 45] Hz y  $R$  representa el número de componentes en frecuencia en la banda de interés.

### 4.1.4. Frecuencia mediana (MF)

La MF es un índice que se usa para resumir de una forma sencilla el contenido del espectro de potencia. Se define como la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área del espectro de potencia y se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{1}{2} \cdot \left\{ \sum_{f=f_1}^{f_2} PSD_n(f) \right\} = \sum_{f=f_1}^{MF} PSD_n(f) \quad (6)$$

## 4.2. Brain Symmetry Index (BSI)

El BSI es una medida de la asimetría de la actividad cerebral entre hemisferios, que fue desarrollada para completar el análisis visual de las asimetrías en el EEG, las cuales se observaban en diversas situaciones clínicas. Algunos ejemplos incluirían isquemia y convulsiones. El BSI cuantifica la diferencia en la potencia espectral media de cada hemisferio con una elevada sensibilidad, por ello es un buen indicador a la hora de diagnosticar patologías (van Putten 2007). Se trata de una medida normalizada entre 0 (simetría perfecta) y 1 (máxima asimetría). Para este estudio, se utiliza la fórmula del BSI

revisada (van Putten 2007) ya que duplica la sensibilidad para detectar asimetrías interhemisféricas y cambios difusos.

$$BSI = \sum \frac{PSD_{(D)}^2 - PSD_{(I)}^2}{PSD_{(D)}^2 + PSD_{(I)}^2} \quad (7)$$

El BSI se calcula como la suma de la potencia de los pares de electrodos izquierdo-derecho.  $PSD_I$  es la potencia en un electrodo del hemisferio izquierdo (electrodos con números impares) y  $PSD_D$  (electrodos con números pares) es la potencia en el electrodo equivalente del hemisferio derecho.

El cálculo se realizará antes y después de la tarea y se obtendrá la diferencia entre el BSI inicial y el BSI final para cada sujeto. Una diferencia positiva indicará una mejora de la simetría, mientras que una diferencia negativa supone un empeoramiento de la simetría cerebral.

### 4.3. Estadística

El análisis estadístico es fundamental a la hora de estudiar los datos recopilados en el análisis espectral. El objetivo de este proyecto es evaluar la función cognitiva de las pacientes con SR mediante el análisis de las señales de EEG durante la ejecución de tareas neuropsicológicas, por ello una vez se ha obtenido la AP, RP, SE, MF y BSI de las señales, es importante trabajarlas para ver cómo han variado a lo largo del registro y así poder caracterizar dichos cambios o comportamientos. El análisis estadístico se realiza con dos fines concretos:

1. Comprobar la variación de la actividad espectral cerebral en el SR debido a la realización de una tarea.
2. Relacionar las medidas obtenidas del análisis del EEG con otro tipo de parámetros clínicos.

Para poder alcanzar ambos fines se utilizarán dos herramientas de gran utilidad, el t-test y la regresión lineal. A continuación, se procede a explicar ambas herramientas para conocer su utilidad y funcionamiento.

#### 4.3.1. T-test

En este estudio se aplica la prueba  $t$  de Student o  $t$ -test, en su versión para muestras dependientes. Este tipo de test estadístico se utiliza en el caso de querer analizar una única muestra (una paciente) que ha sido evaluada dos veces (diferentes fases del registro de EEG).

El  $t$ -test compara dos medias y muestra la diferencia que hay entre ellas, así como cuán significativas son estas diferencias y, por lo tanto, si han podido ocurrir por casualidad. Se utilizará este método

estadístico para establecer una comparación entre la potencia de la señal antes de realizar la tarea y después. Esto permitirá conocer como aumenta o disminuye la potencia en las 4 bandas de interés a lo largo del registro.

El t-score muestra la relación entre la diferencia que hay entre dos grupos y la diferencia dentro de los propios grupos. Cuanto mayor sea su valor, mayor será la diferencia y, cuanto menor sea su valor, mayor será la similitud.

Cuando se realiza el t-test, contra mayor sea el *t-value*, mayor es la probabilidad de que los resultados sean repetibles. Cada *t-value* tiene asociado un *p-value*, el cual es la probabilidad de que los resultados obtenidos hayan ocurrido por casualidad. El rango del *p-value* va del 0 al 100% y se escribe en forma decimal. Los valores bajos de *p-value* son buenos, ya que indican que los resultados obtenidos no han ocurrido por casualidad. Se considera que se puede rechazar la hipótesis nula en el caso de obtener un p-value menor que 0,05. Por lo tanto, se podrá considerar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos fases analizadas cuando el test estadístico proporcione un p-value < 0,05.

#### **4.3.2. Regresión lineal del BSI**

La regresión es un proceso estadístico que pretende modelar la relación entre dos variables por la ecuación de la línea recta. La variable Y depende de la variable X independiente. En el caso de este proyecto, se trabaja con una regresión lineal simple, ya que únicamente se utilizará una variable independiente, la edad o el lenguaje. Se pretende analizar la relación existente entre la diferencia del BSI antes y después de la tarea y la edad de los pacientes o su capacidad de lenguaje.

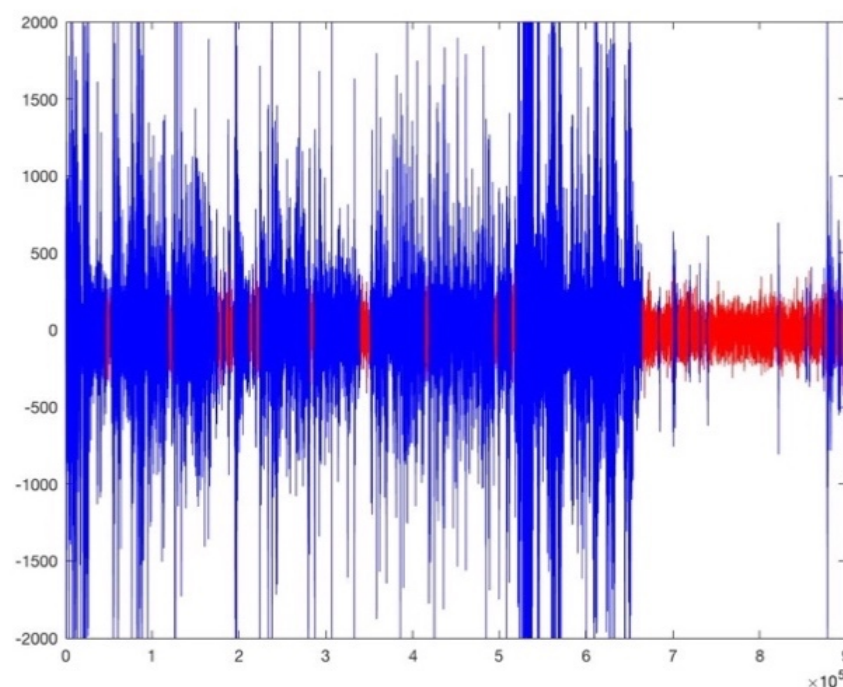
Para medir el grado de relación entre variables se obtiene el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ), el cual es una medida de la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas. Cuando  $r=1$  o  $r=-1$  la correlación existente positiva/negativa es perfecta. Cuando  $r=0$  no existe correlación y cuando  $0 < r < 1$  o  $-1 < r < 0$  existe correlación positiva o negativa en mayor o menor grado.

## 5. RESULTADOS

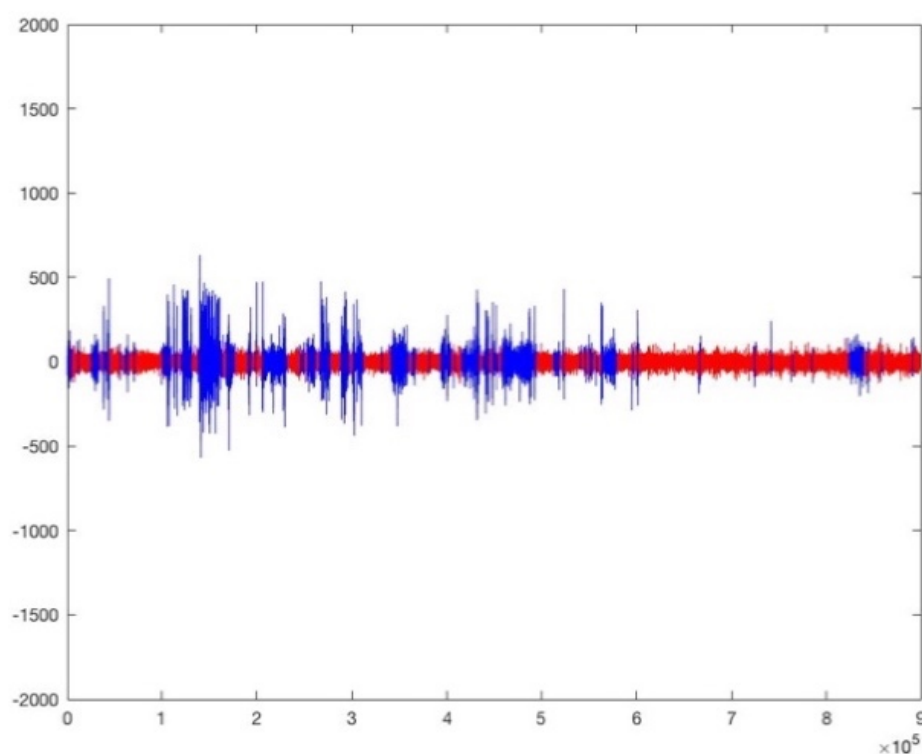
### 5.1. Pre-procesado de las señales EEG

Tal y como ha sido descrito en el apartado de Métodos, inicialmente se realiza la segmentación de la señal de EEG en épocas de 5 segundos y en segundo lugar se aplica un proceso de rechazo de artefactos en tres etapas. Tras este proceso únicamente se analizarán las épocas libres de artefactos.

Con el objetivo de conseguir obtener unos valores representativos del estado de la actividad cerebral en cada una de las fases (inicial, tarea y final) se consideró que son necesarias un mínimo de 24 épocas libres de artefactos (correspondientes a 2 minutos) por cada fase de 120 épocas (20% de la señal por cada fase). Debido a esta restricción se descartaron 7 de los 28 sujetos restantes (previamente se habían eliminado ya 2 sujetos porque sus registros de EEG eran de corta duración) ya que en algunas de las tres fases no se dispone de este número mínimo de épocas libres de artefactos. A continuación, se muestra un ejemplo del registro (30 minutos) de un canal de EEG de dos pacientes, uno rechazado y uno incluido en el análisis:



**Figura 11:** Sujeto rechazado porque no presenta un mínimo de 24 épocas libres de artefactos en cada una de las fases.



**Figura 12:** Sujeto incluido en el análisis.

De esta manera, tras finalizar el pre-procesado, la base de datos se ve reducida a 21 sujetos. Se seleccionan los tramos libres de artefactos de cada sujeto y se genera la señal limpia que se utilizará en el estudio.

A continuación, en la *Tabla 2* se muestra el número de épocas libres de artefactos por cada fase y sujeto. Así, como los umbrales de amplitud en cada fase. Los sujetos marcados en color gris son los que se han eliminado tras el proceso de eliminación automática de artefactos (los sujetos 7 y 8 han sido eliminados con anterioridad por ser señales de corta duración):



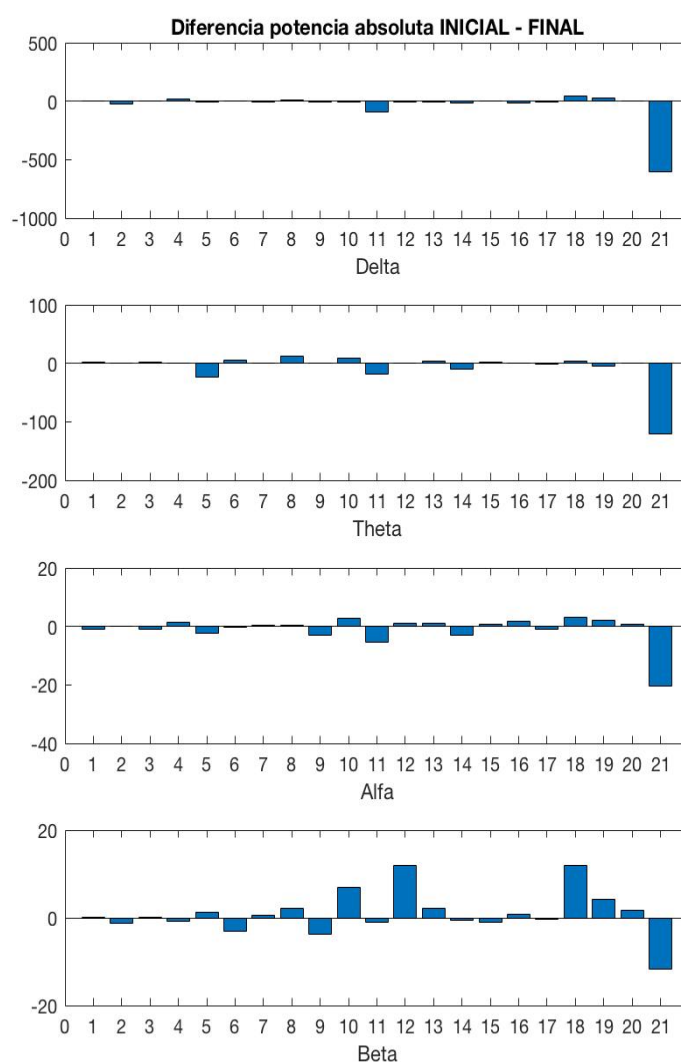
**Tabla 2:** Épocas libres de artefactos en cada fase para todos los sujetos

	FASE INICIAL	FASE ACTIVIDAD	FASE FINAL	Umbral INICIAL ( $\mu V$ )	Umbral ACTIVIDAD ( $\mu V$ )	Umbral FINAL ( $\mu V$ )
1	51	51	91	125,48	104,41	144,40
2	57	56	88	137,95	124,66	163,78
3	48	82	61	130,33	115,71	150,57
4	85	65	69	159,37	115,25	193,08
5	50	103	61	128,32	79,08	151,62
6	82	73	67	116,70	77,41	151,97
7	60	83	66	121,12	87,28	140,12
8	29	60	69	176,74	124,03	210,34
9	73	109	45	305,83	281,20	336,11
10	97	73	90	155,54	111,39	197,62
11	59	44	30	270,59	219,33	342,87
12	84	70	52	156,86	136,68	189,49
13	83	58	55	149,39	104,21	233,30
14	64	78	78	161,12	134,81	206,42
15	42	42	42	118,12	103,03	131,01
16	77	79	109	114,76	101,11	128,72
17	42	45	61	214,97	128,28	253,43
18	69	58	75	242,94	202,56	361,35
19	30	30	29	288,99	243,39	421,40
20	84	45	57	96,89	79,79	124,79
21	39	36	65	356,14	330,27	547,79
22	68	20	15	380,04	309,23	556,08
23	12	34	19	188,36	131,41	280,95
24	8	7	74	326,19	114,35	539,53
25	69	27	5	594,69	551,72	622,09
26	65	22	2	135,91	109,41	199,47
27	71	32	8	210,35	166,51	271,28
28	19	66	62	330,14	296,65	366,97

## 5.2. Potencia absoluta

El estudio de la potencia absoluta a lo largo del registro en las 4 bandas de interés es fundamental para conocer la evolución cognitiva del paciente al realizar la tarea. Cabe recordar que la hipótesis de partida espera observar una disminución de la potencia en la banda delta y un aumento en las bandas frecuenciales rápidas (theta, alfa y beta).

A continuación, en la *Fig.13* se observa un gráfico con la diferencia de potencia entre la fase final y la inicial para cada sujeto y banda:

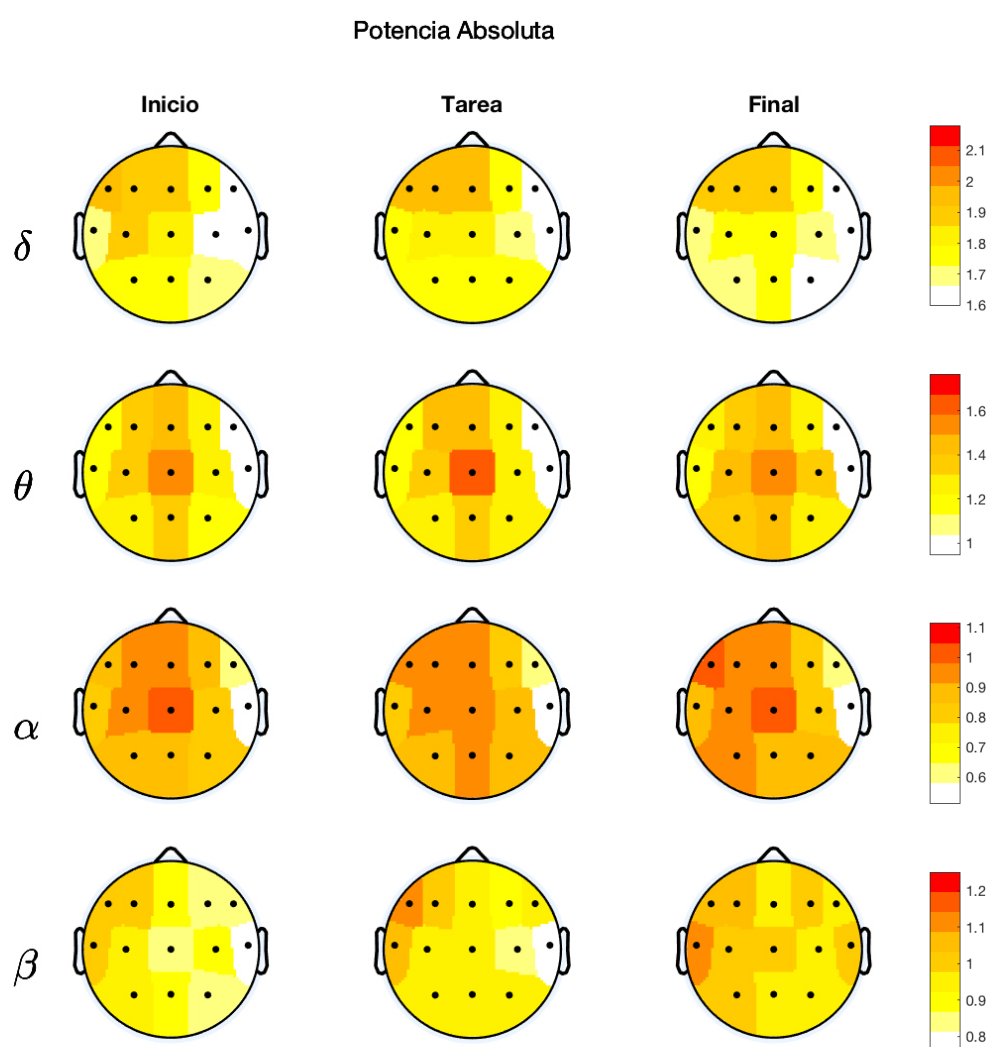


**Figura 13:** Diferencia de la potencia absoluta entre la fase inicial y la final para cada banda

En el gráfico de la *Fig. 13* con los 21 sujetos aceptados en el proceso de eliminación automática de artefactos, se observa que los valores atípicos mostrados por el sujeto 21 lo constituyen claramente en

un *outlier*. El sujeto 21 muestra valores de la diferencia en la potencia absoluta muy distantes numéricamente del resto de los datos: diferencia en la banda delta de  $-603,8 \mu V^2$ . Tras leer las anotaciones clínicas, se tienen serias dudas de que el sujeto 21 siguiera correctamente la tarea de estimulación visual cognitiva. Por ello, finalmente se ha decidido descartar a la paciente, de tal manera que la base de datos analizada se ha reducido de 21 a 20 pacientes.

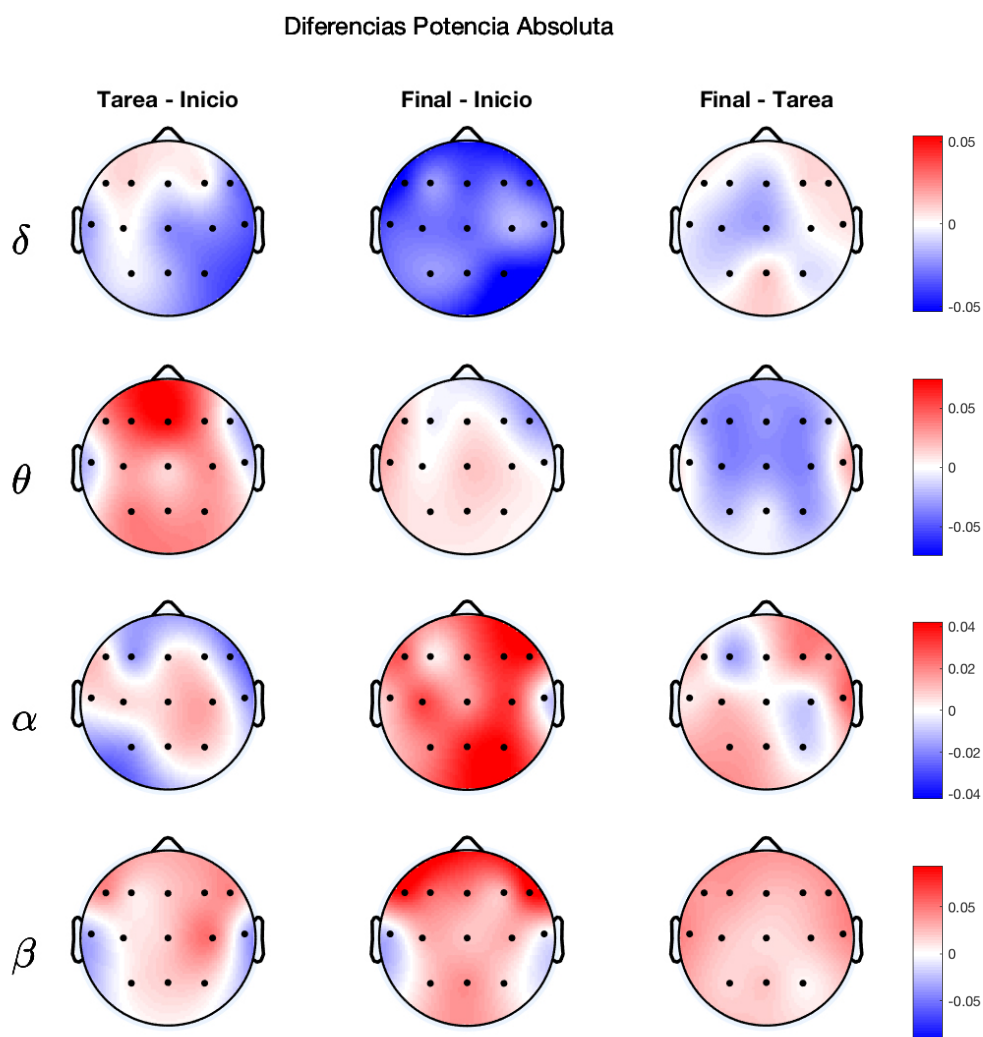
Una vez establecida de manera definitiva la base de datos se ha procedido a analizar la distribución topográfica para cada una de los parámetros espectrales calculados. En primer lugar, se muestra un mapa topográfico de la potencia absoluta promedio de los 20 sujetos aceptados en cada fase del registro y para cada banda de frecuencias:



**Figura 14:** Mapa topográfico de la potencia absoluta promedio

En el mapa se muestran los 13 canales utilizados y su potencia absoluta promedio. El valor de la potencia se observa en el colorbar, permitiendo saber en qué electrodos se concentran los valores más elevados de la potencia según su banda de frecuencias.

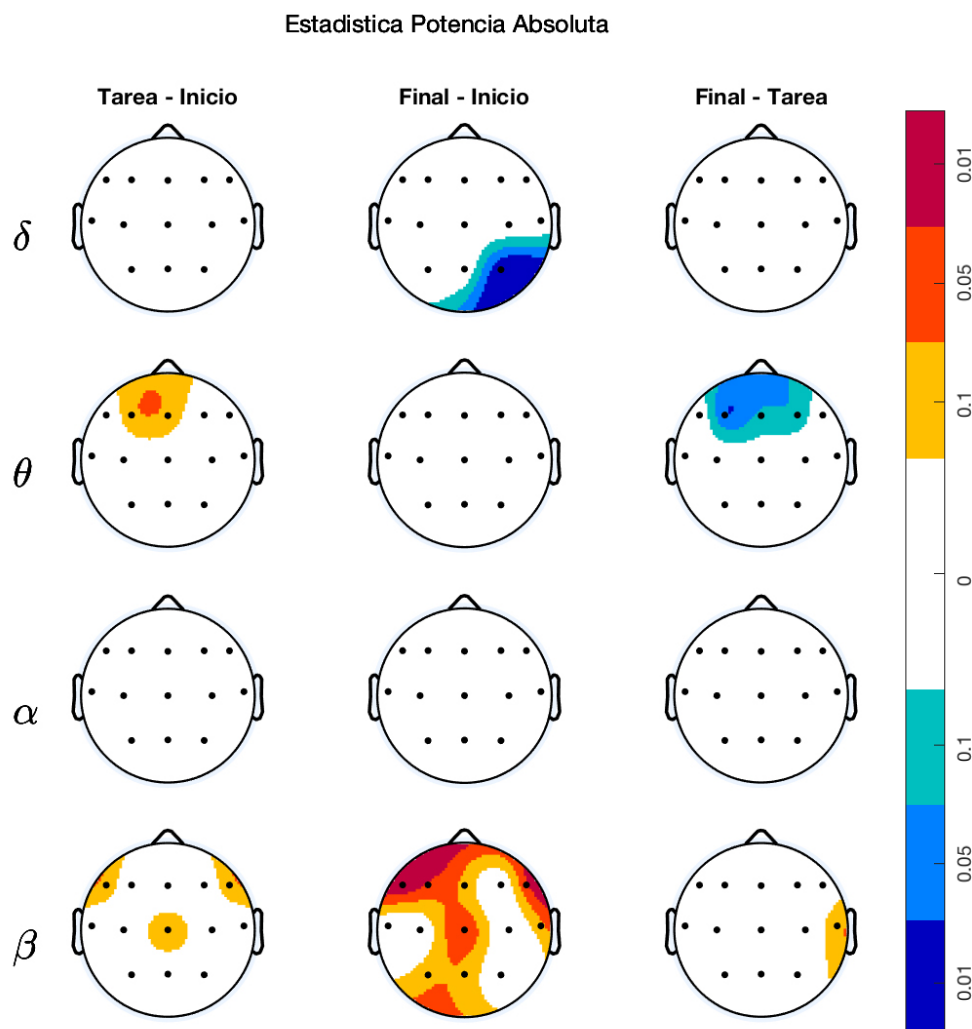
Con el objetivo de analizar el efecto de la tarea de estimulación cognitiva visual en la potencia absoluta se generan los mapas topográficos de las diferencias de potencia entre fases (Fig. 15). De esta manera se puede observar en qué bandas hay disminuciones y en cuales aumentos.



**Figura 15:** Mapa topográfico de la diferencia de la potencia absoluta entre fases

En el mapa de la Fig.15 se observa una clara disminución de la potencia absoluta en la banda delta y un aumento en las bandas frecuenciales más rápidas. En el caso de la banda theta, el aumento más notable se localiza tras realizar la tarea; en cambio, en alfa y beta, el aumento se muestra mayormente en la fase final.

Seguidamente, en la Fig. 16 se lleva a cabo un análisis estadístico a través de SPMs (*Statistical Probability Maps*) para evaluar en qué zonas hay aumentos o disminuciones estadísticamente significativas de la potencia absoluta entre las diferentes fases del registro:



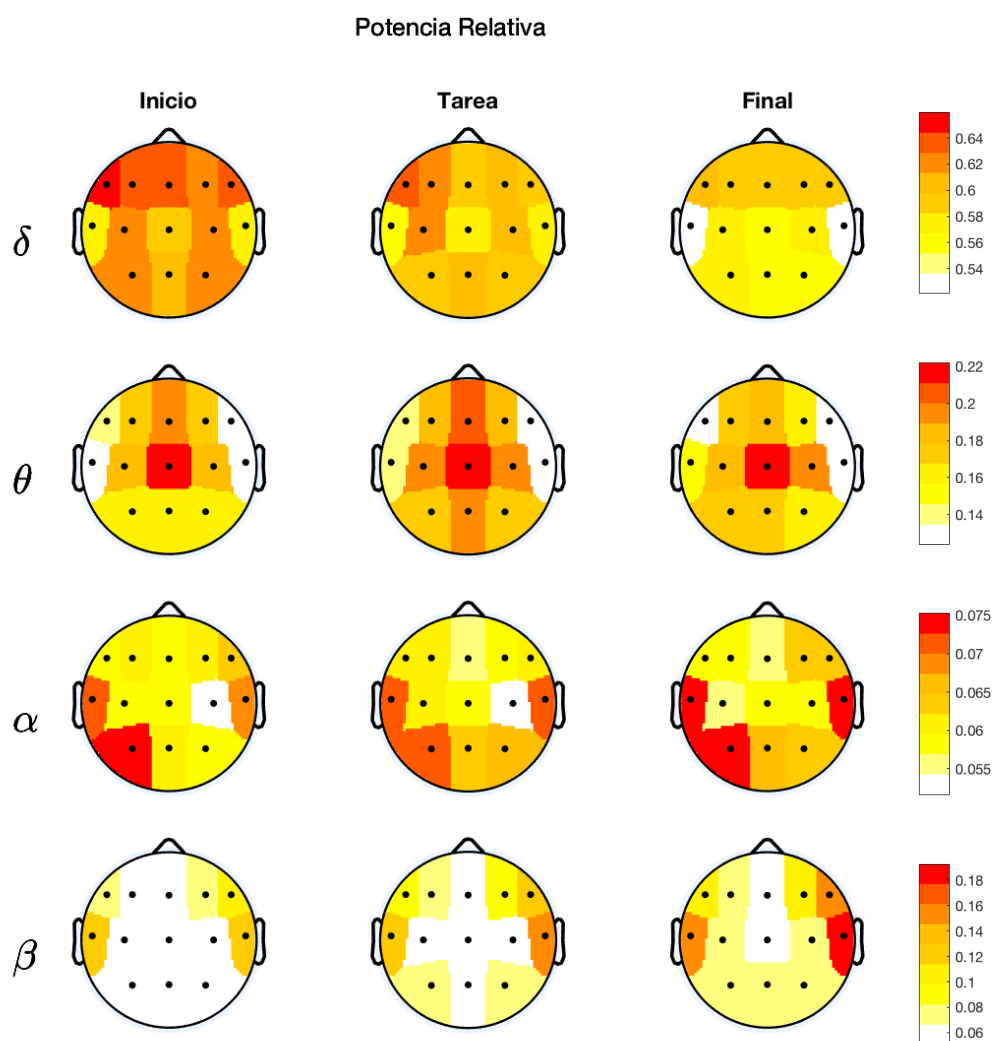
**Figura 16:** SPM de la potencia absoluta a lo largo del registro

Como puede observarse en la Fig. 16, los cambios absolutos obtenidos en la Fig. 15 no se traducen en cambios estadísticamente significativos debido principalmente a la elevada variabilidad de amplitud de la señal EEG entre sujetos, y especialmente en este caso donde las pacientes con síndrome de Rett mostraban una variabilidad superior respecto a la amplitud de las señales EEG (tal y como se comentó anteriormente en el apartado 3.2). Los resultados obtenidos muestran disminuciones significativas en la banda delta en algunos electrodos tras comparar el estado post-tarea vs la fase inicial (basal). De igual manera, se observan aumentos significativos en algunos electrodos en la potencia beta. De todas maneras, se corrobora lo observado en los mapas de la Fig.15: la potencia absoluta en la banda delta

disminuye y en las bandas frecuenciales más rápidas, especialmente en theta y beta, aumenta. Cabe destacar que en beta se observan aumentos más significativos que en theta.

### 5.3. Potencia relativa

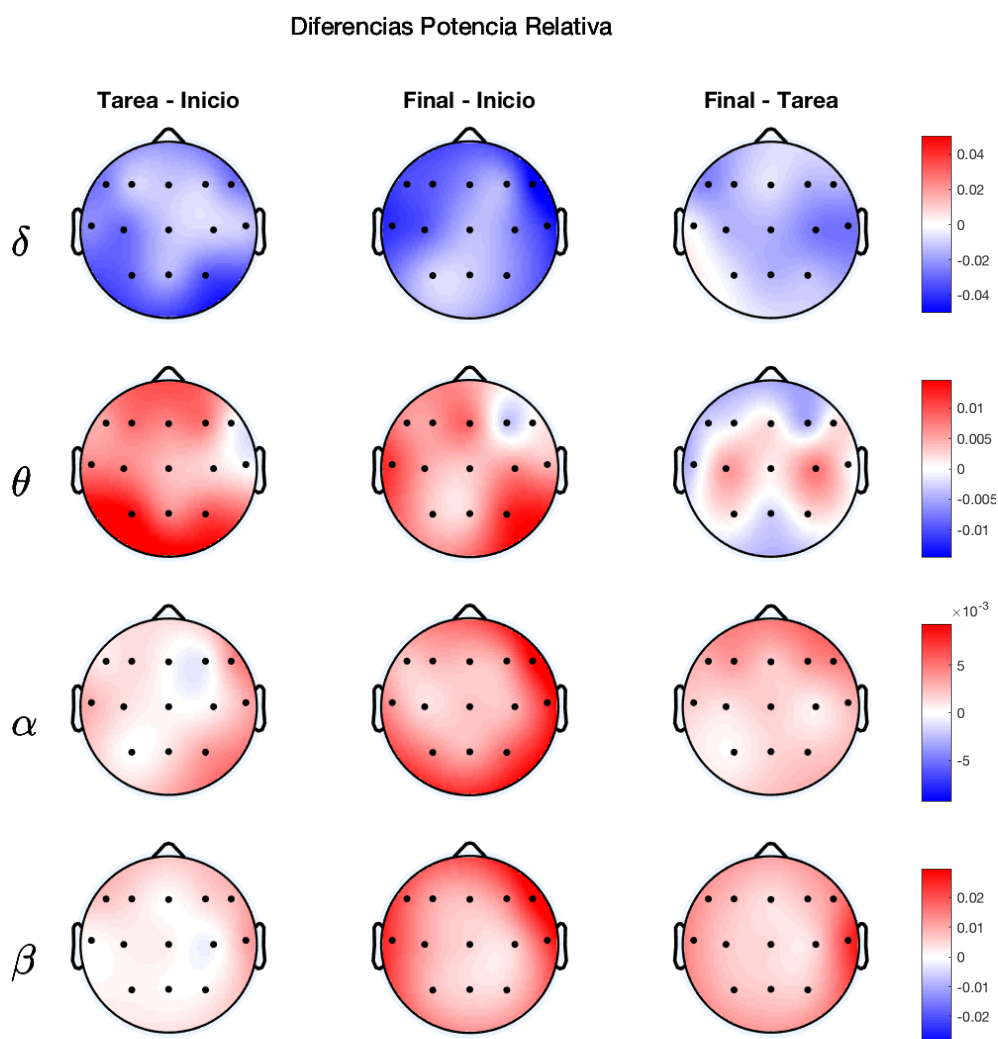
Con el objetivo de reducir la alta variabilidad de la potencia absoluta se calcula la potencia relativa, ya que se trata de una medida más robusta. Se obtendrán los mismos mapas topográficos que en el apartado anterior y se contrastarán los resultados obtenidos. A continuación, en la Fig. 17 se muestra el mapa topográfico de la potencia relativa promedio de todos los sujetos:



**Figura 17:** Mapa topográfico de la potencia relativa promedio

En la Fig. 17 se puede observar la potencia relativa promedio obtenida en las diferentes fases del registro. A partir de estos mapas puede intuirse en qué bandas existe una disminución o aumento de

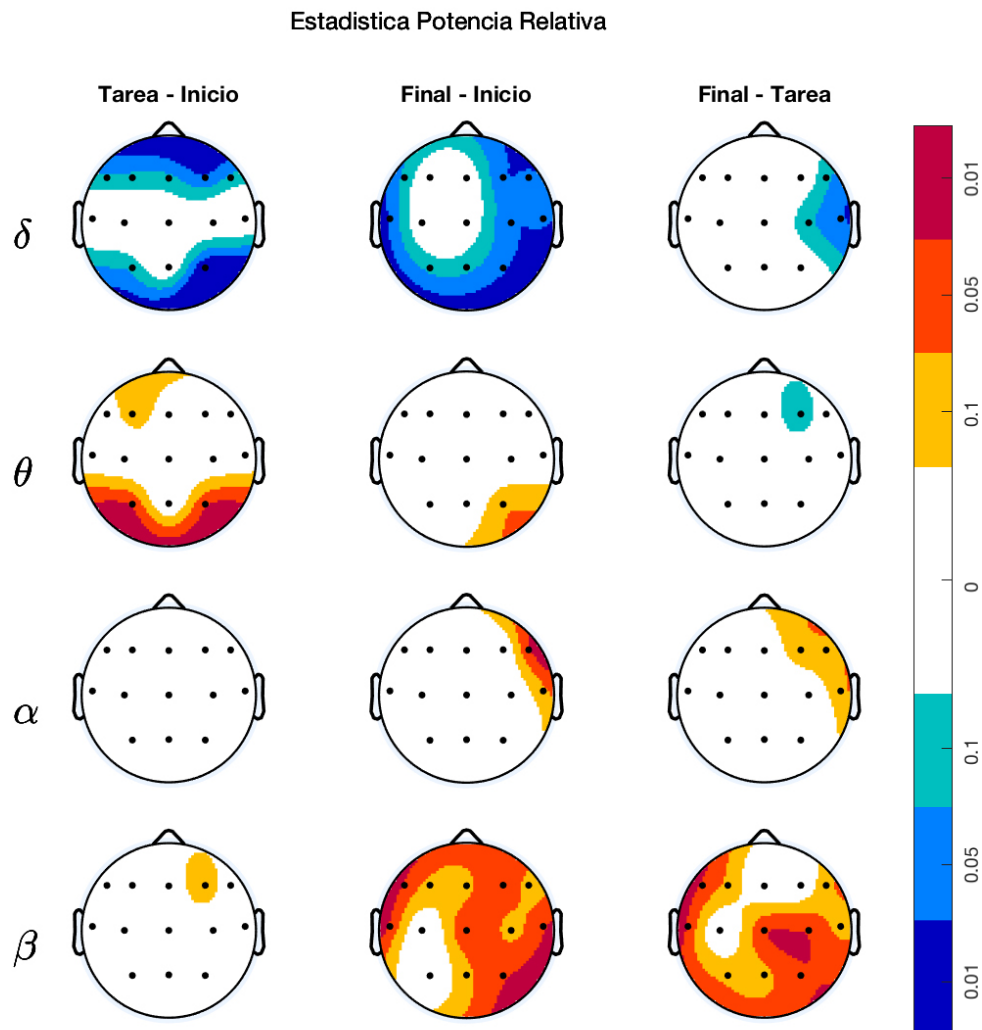
la potencia relativa, pero para verlo con mayor claridad se obtiene el mapa topográfico de la Fig. 18 con las diferencias entre fases:



**Figura 18:** Mapa topográfico de la diferencia de la potencia relativa entre fases

De forma análoga a lo observado en los mapas topográficos de diferencias en potencia absoluta, se observa claramente una disminución de la potencia relativa en la banda delta y un aumento en las bandas frecuenciales más rápidas. En este caso, el aumento en la banda theta es más notable que en el caso anterior y, en las bandas alfa y beta, la potencia aumenta de un modo similar, aunque el aumento es superior en el caso de las diferencias tarea-inicio y final-tarea.

A continuación, en la Fig.19 se muestra los mapas estadísticos SPM de la potencia relativa entre las diferentes fases del registro para las cuatro bandas de interés:



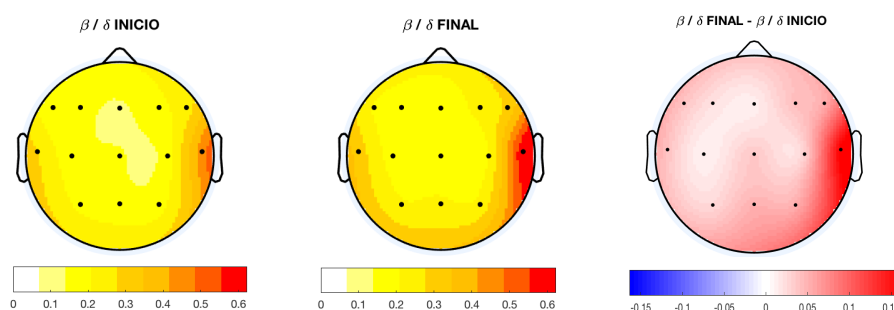
**Figura 19:** SPM de la potencia relativa a lo largo del registro

A partir de los mapas se puede concluir lo mismo que en la *Fig.18*, ya que se observa la disminución de potencia relativa en la banda delta y el aumento notable en las bandas frecuenciales más rápidas, especialmente en la banda beta. Comparando los mapas SPM obtenidos para las potencias absolutas con estos mostrados en la *Fig.19* para las potencias relativas puede apreciarse que los cambios significativos mostrados por las potencias relativas son más acentuados debido principalmente a la reducción de la variabilidad conseguida con la normalización de la potencia.



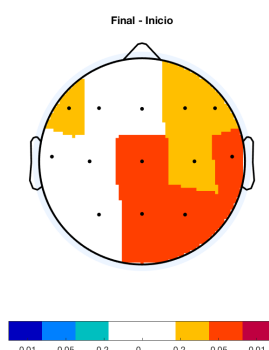
## 5.4. Ratio beta/delta

El efecto general observado en todos los mapas analizados en los apartados anteriores, muestran una disminución de la potencia en la banda delta y un aumento en la banda beta tras la realización de la tarea de estimulación cognitiva. Esto implicaría que la tarea visual realizada por los sujetos ha supuesto una mejora cognitiva, ya que disminuye la banda delta, asociada principalmente a patologías cerebrales y aumenta la banda beta, asociada a un estado de concentración y actividad mental intensa. Para corroborar y acentuar este resultado con mayor profundidad se obtiene la relación entre ambas bandas al inicio y al final del registro, de tal manera que pueda resaltarse dicho comportamiento. A continuación, en la *Fig. 20* se muestra la relación beta/delta al inicio y al final de la actividad y la diferencia entre ambas fases:



**Figura 20:** Relación beta/delta y diferencia entre fase inicial y final

En los mapas de relación al inicio y al final del registro se puede observar que el ratio beta/delta aumenta especialmente en la zona posterior y del hemisferio derecho. Esto se enfatiza en el mapa de la diferencia final-inicial, donde se observa un aumento generalizado de la relación beta/delta tras la realización de la tarea de estimulación cognitiva, como resultado de una disminución de la potencia en delta y un aumento en beta. Finalmente, en la *Fig. 21* se realiza un análisis estadístico por SPM de la relación beta/delta final-inicio.

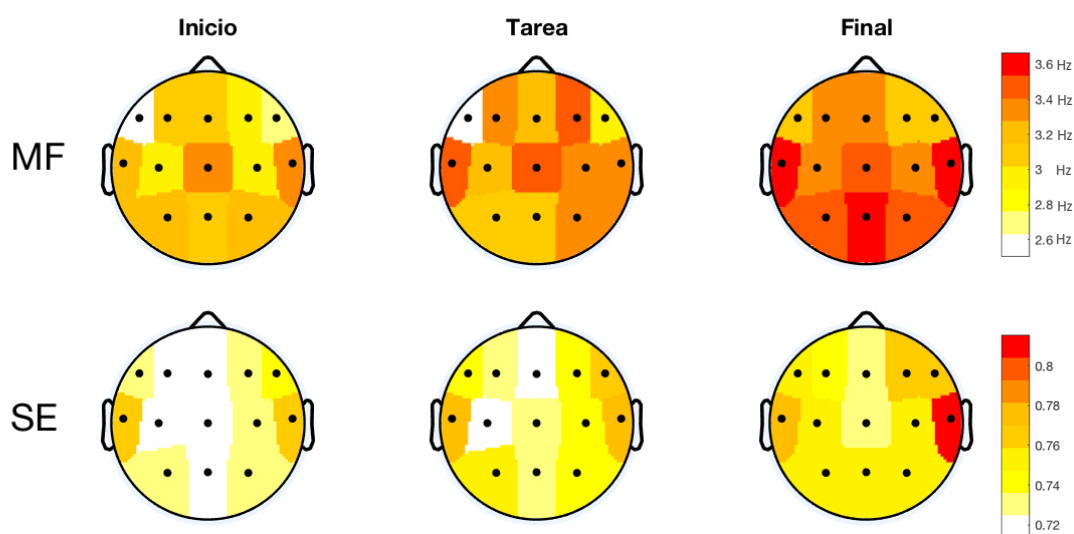


**Figura 21:** SPM relación beta/delta con significancia estadística a  $p=0.05$

El aumento de la relación es patente. Aunque no se muestre un aumento generalizado, y solo se observe en una zona (posterior-derecha), se ve como dicha relación aumenta significativamente tras la realización de la tarea visual.

## 5.5. Frecuencia mediana (MF) y entropía espectral de Shannon (SE)

Se analiza la distribución de la potencia espectral respecto a las diferentes fases del registro mediante la MF y la SE. A continuación, se muestran la MF y la SE promedio de todos los sujetos en las tres fases del registro, inicio, tarea y final:

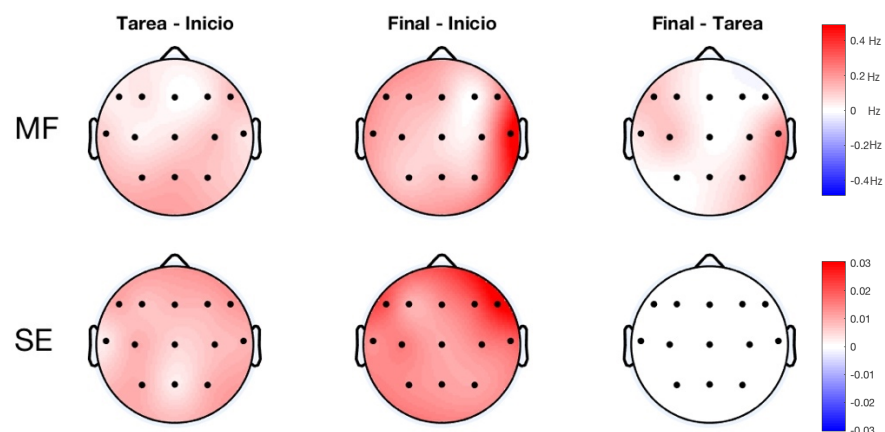


**Figura 22:** SE y MF promedio en cada fase

La SE es una medida que proporciona una idea del orden o uniformidad de la PSD. Los resultados muestran un aumento generalizado tras la realización de la tarea de estimulación visual (valores de 0,74 en la mayoría de electrodos a 0,78 en la fase final).

Por otro lado, la MF muestra la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área del espectro de potencia. Esta frecuencia mediana también aumenta tras la realización de la tarea visual, sugiriendo un desplazamiento del contenido espectral del EEG hacia frecuencias más elevadas (de 2,8Hz en la fase inicial a valores aproximados de 3,4Hz en la fase final en la mayoría de electrodos), lo cual concuerda perfectamente con la disminución de la actividad en la banda delta y los incrementos obtenidos en las bandas theta, alfa y beta observados tras la realización de la tarea visual.

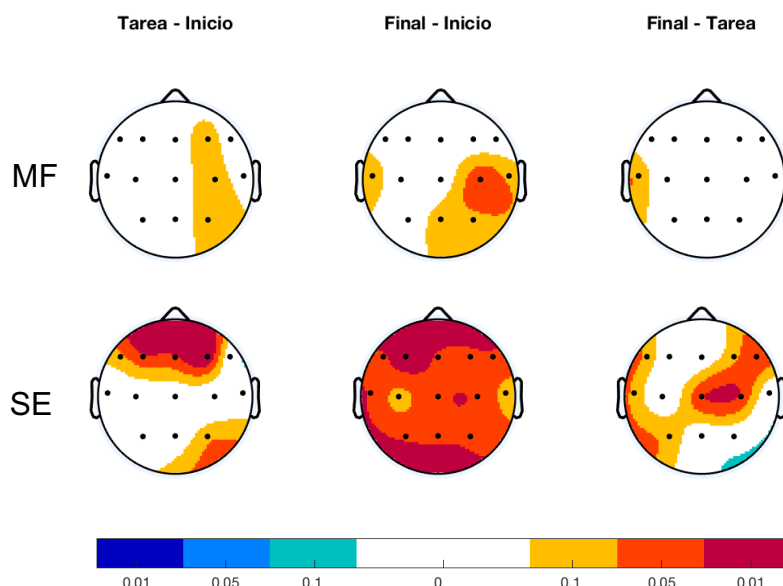
A continuación, en la Fig. 23 se muestran los mapas topográficos de las diferencias obtenidas entre las diferentes fases con el objetivo de observar mejor los cambios:



**Figura 23:** Diferencia entre fases de SE y MF promedio

Tal y como se intuía en los mapas topográficos de la *Fig.22*, existe un aumento generalizado de la SE en la fase final respecto de la inicial, indicando una señal más irregular al final del registro, debido a los cambios de potencia y la escasa previsibilidad de la señal (como consecuencia de la disminución de la actividad en la banda delta tras la realización de la tarea visual).

En el caso de la MF también se observa un aumento generalizado de la frecuencia en la fase final respecto de la inicial, lo cual está directamente relacionado con el aumento de la potencia en las bandas frecuenciales rápidas y la disminución en la banda delta. Finalmente, se muestra la estadística de las diferencias significativas entre fases a lo largo del registro. A continuación, en la *Fig. 24* se observan los mapas topográficos SPM:



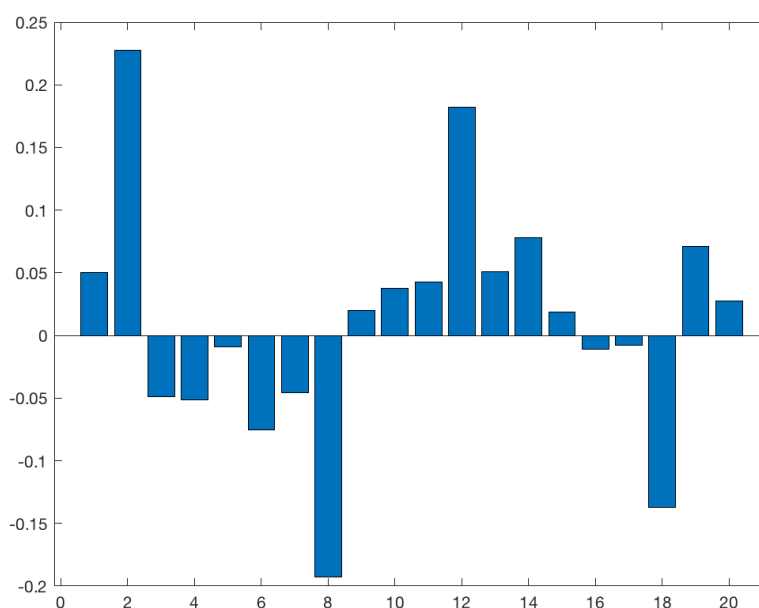
**Figura 24:** Estadística diferencias significativas a lo largo del registro

La SE aumenta significativamente en la fase final respecto de la inicial en todos los canales, por lo tanto, la señal presenta una mayor irregularidad debido a los cambios potenciales tras la realización de la tarea visual. Cabe destacar que, en 5 de los 13 canales, la SE aumenta en la fase de la tarea, lo cual permite suponer que el hecho de realizar la actividad neuropsicológica impulsa dichos cambios en la PSD.

La MF también aumenta en la fase final respecto de la inicial, aunque de un modo menos generalizado que en la SE. La frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área del espectro es mayor en 5 de los canales, especialmente en 1 de ellos.

## 5.6. Relación con las variables clínicas

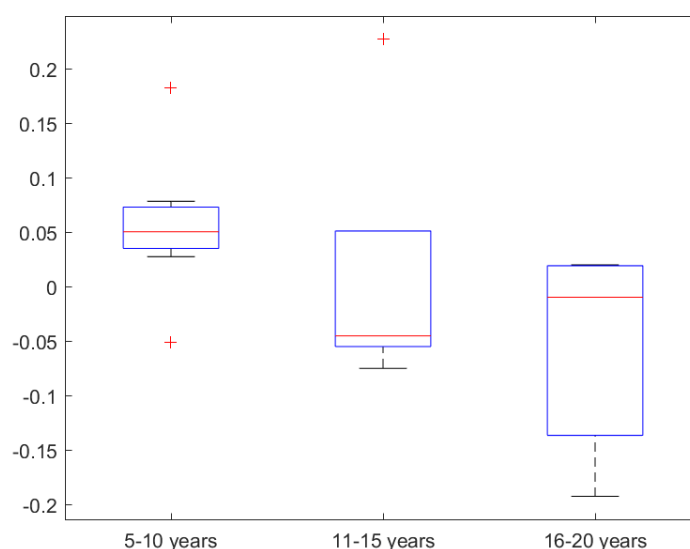
El BSI es una medida que evalúa el grado de asimetría de la actividad espectral entre hemisferios que se normaliza entre 0 (simetría perfecta) y 1 (máxima asimetría) (Van Putten et al. 2004). Se ha calculado el BSI de todos los sujetos para las 3 fases del registro y se ha obtenido la diferencia entre fases para ver si había una mejora o un empeoramiento tras la realización de la actividad cognitiva visual. A continuación, en la Fig.25 se muestra un gráfico de barras de la diferencia del BSI entre fases para cada uno de los sujetos incluidos en el estudio:



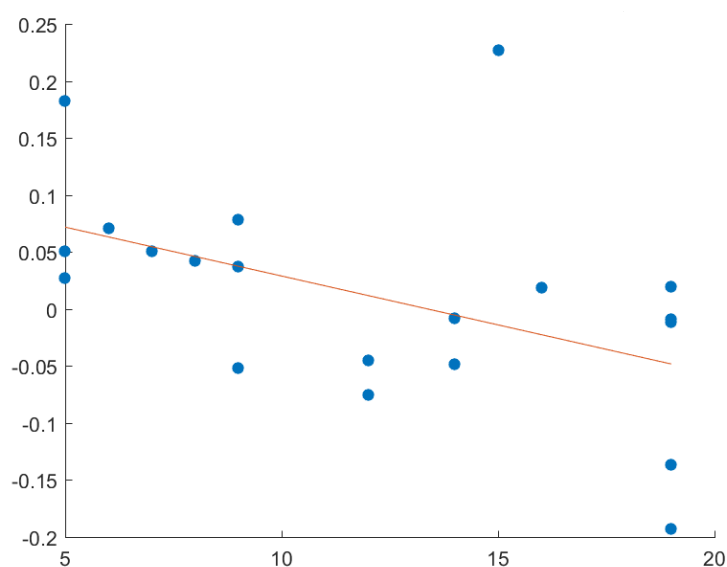
**Figura 25:** Gráfico de barras de la diferencia del BSI por cada sujeto

En el gráfico se observa la variabilidad de los sujetos en relación al comportamiento del BSI a lo largo del registro. Once de ellos mejoran su simetría y, por lo contrario, 9 de ellos la empeoran. Para analizar

mejor dichos sujetos y entender el porqué de este hecho, se relaciona la diferencia del BSI con la edad de los pacientes. A continuación, en las Fig. 26 y 27 se muestra dicha relación:



**Figura 26:** Boxplot de la diferencia del BSI final-inicial vs edad. Se obtiene un coeficiente de regresión  $r=-0.48521$  y un  $p_{val}=0.03421$ .



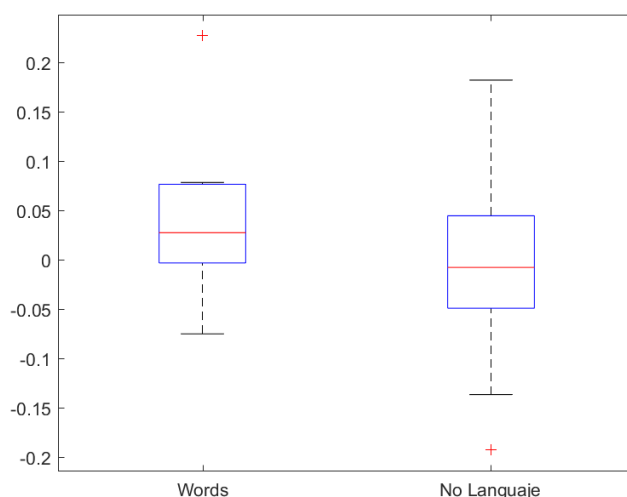
**Figura 27:** Diferencia del BSI final-inicial vs edad con el método de regresión. Se obtiene un coeficiente de regresión  $r=0.47521$  y un  $p_{val}= 0.034217$ .

Tal y como se observa en ambos gráficos, la relación entre la edad y la diferencia del BSI es inversamente proporcional. Las pacientes más jóvenes, entre 5 y 10 años presentan una mejora del

BSI mostrando una actividad cerebral más simétrica tras la realización de la tarea y, por tanto, responden mejor a la estimulación.

El hecho de que esto ocurra es predecible, ya que, al tratarse de una enfermedad neurodegenerativa, las pacientes más jóvenes están menos afectadas por la enfermedad, mientras que las más mayores se hallan en estadios más avanzados y con menos facultades mentales para la realización de las tareas cognitivas.

Con el fin de seguir caracterizando la variabilidad de los sujetos en relación a la diferencia del BSI, se decide relacionarlo con la habilidad lingüística de las pacientes, distinguiendo entre dos grupos: las que pueden comunicarse con algunas palabras y las que no pueden hablar. A continuación, en la Fig.28 se muestra dicho gráfico:



**Figura 28:** Boxplot de la diferencia del BSI final-inicial vs lenguaje

La media de las niñas con lenguaje es ligeramente superior, pero no hay diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la diferencia del BSI.

Finalmente, se ha analizado la diferencia beta/delta y su relación con la edad de los pacientes, así como si la relación varía en función de la zona cerebral y, también se ha estudiado la diferencia del BSI por bandas, pero al no hallar resultados relevantes en ninguno de estos análisis, se adjuntan en el Anexo.

## 6. Impacto ambiental

El análisis del impacto ambiental es el estudio técnico que se realiza para evaluar las consecuencias ambientales de un proyecto con el fin de limitarlas e intentar reducirlas o compensarlas en un futuro. En relación a este proyecto, la base de datos ha sido procesada a través de MATLAB, las fuentes utilizadas se han buscado vía internet y la redacción del trabajo se ha realizado con Microsoft Word. Por ello, el impacto ambiental se refleja en el uso de la energía eléctrica utilizada.

Debido al nuevo método de entrega on-line no se ha utilizado papel ni CD para la realización de este proyecto, aunque sí se ha hecho uso del transporte privado para ir a las reuniones, lo cual implica un impacto ambiental en relación a las emisiones de CO<sub>2</sub> y el consumo de combustible.

## Conclusiones y líneas futuras

La base de datos con la que se ha trabajado en el estudio consta de 30 pacientes con SR. Tras hacer un análisis inicial de las señales, se ha observado una gran variabilidad entre sujetos, así como un elevado número de artefactos causado por el movimiento de las pacientes durante el registro. Tanto por las condiciones anormales del registro como por la condición de las pacientes, las cuales tienen una patología severa, se ha decidido relativizar los umbrales absolutos de amplitud y energía para cada una de ellas. Para conseguirlo se ha diseñado un sistema de eliminación automática de artefactos, el cual permite seleccionar las épocas limpias de cada señal. Gracias a esto, se puede obtener el total de épocas libres de artefactos por cada fase de un modo automático, sirviendo de herramienta fundamental a la hora de decidir que pacientes son aptas para el estudio. Las señales limpias de artefactos de las pacientes incluidas en el estudio son las que se han analizado a nivel espectral y estadístico.

El análisis espectral de las señales de EEG ha permitido caracterizar los cambios en la actividad cerebral tras la realización de la tarea de estimulación visual cognitiva en las 4 bandas frecuenciales de interés, así como corroborar los resultados esperados. La potencia en las bandas de frecuencia rápidas, especialmente en beta, aumenta tras la fase de la tarea, lo cual indica que las pacientes han logrado concentrarse al realizar la actividad, potenciando un estado de actividad mental intenso. Al mismo tiempo, la potencia en la banda delta ha disminuido indicando un patrón más cercano a lo que sería un cerebro normal.

La entropía espectral de Shannon aumenta tras la realización de la tarea visual, asociado a una mayor irregularidad en las señales. Esto se debe a los cambios observados en las 4 bandas de interés, los cuales hacen que la señal se comporte de un modo menos uniforme y previsible. En relación ha dicho aumento, la frecuencia mediana también muestra unos valores superiores en la fase final respecto de la inicial, indicando que el 50% del área de la PSD se encuentra localizada en frecuencias más elevadas tras la realización de la tarea.

El BSI se ha utilizado medir el grado de simetría de la actividad espectral entre hemisferios. Se ha podido observar que las pacientes más jóvenes muestran una mejora de la simetría cerebral tras la estimulación cognitiva, indicando un mayor seguimiento de la tarea y una mejor respuesta a la estimulación. Por el contrario, este resultado no se aprecia en las pacientes más mayores debido principalmente a que el síndrome de Rett es una enfermedad degenerativa y, por consiguiente, las pacientes más jóvenes se hallan menos afectadas y tienen mayor capacidad a la hora de realizar la tarea asignada. También se ha analizado la relación entre la diferencia del BSI entre fases y la capacidad lingüística de los pacientes, no obteniendo resultados significativos.



El trabajo realizado con las señales, tanto a nivel de limpieza de artefactos como en el análisis espectral y estadístico, ha sido útil para detectar los fallos y analizar las limitaciones. En primer lugar, las anotaciones realizadas durante el registro no son lo suficientemente detalladas, ofrecen una idea general del comportamiento de la paciente, pero no son útiles a la hora de relacionar un periodo muy artefactuado de la señal con un suceso del registro (movimientos, ataques epilépticos, etc.). Además, tampoco se ha grabado en video la sesión, por lo que este recurso tampoco se ha podido utilizar. En segundo lugar, no se ha podido acceder a la información del eye-tracking, la cual es de gran ayuda para conocer el grado de seguimiento de la actividad por parte de la paciente. En tercer lugar, la idea de realizar estudios de conectividad cerebral no ha sido posible, ya que el número de canales ha sido insuficiente. Finalmente, el personal médico a cargo de los registros no estaba especializado en la realización de EEG, por lo que no se han detectado in situ problemas de conexión o impedancia que se han visto reflejados en las señales.

Los resultados conseguidos en esta fase piloto del estudio establecen una base excelente de trabajo para el futuro. Las limitaciones encontradas a lo largo del proyecto, han servido para establecer mejoras en la adquisición de nuevos registros y, por otro lado, como aliciente en el avance de la investigación debido a los resultados positivos. Para hacer frente a las limitaciones explicadas anteriormente y, como fruto del trabajo realizado, hemos participado junto al personal clínico del Hospital Sant Joan de Déu en la elaboración de un nuevo protocolo que consta con un mayor número de actividades para evaluar distintas capacidades cognitivas, donde las fases inicial y final son basales, es decir, el sujeto no experimenta ningún tipo de estimulación. Además, para mejorar la información sobre el registro de cara al procesado, se han fijado *triggers* que permitirán saber si ha habido un exceso de movimiento, crisis epilépticas, pérdida de la atención, etc. También se grabará en video cada sesión, de tal manera que, junto con la información de los *triggers*, servirán de complemento para las anotaciones clínicas. Esto supondrá mejores resultados en la fase de eliminación automática de artefactos, permitiendo seleccionar correctamente los pacientes que han seguido la tarea. Por último, para poder realizar estudios de conectividad cerebral se ha aumentado el número de electrodos utilizados, pasando de 13 a 20 canales.

Los objetivos descritos al inicio de este proyecto han sido completados con éxito. Se ha evaluado la función cognitiva de las pacientes con SR y se han caracterizado los cambios en la actividad del EEG, obteniendo los resultados esperados. Ha sido el punto partida de un largo proceso de investigación, dando luz verde a la hipótesis inicial e impulsando mejoras de cara al futuro.

## Presupuesto

La base de datos con la que se trabaja en el proyecto fue registrada con anterioridad al inicio del estudio, por este motivo no se tendrá en cuenta los gastos asociados a la adquisición de los registros, lo cual incluiría el material médico y sueldo del personal a cargo.

A continuación, se detalla el presupuesto del proyecto teniendo en cuenta el personal, el lugar de trabajo y el material:

**Tabla 3:** Presupuesto establecido en relación al personal involucrado en el proyecto

		GASTOS DE PERSONAL		
		Horas	Coste (€/hora)	Total (€)
<b>Estudiante</b>	Programación	350	25	8750
	Investigación	30	25	750
	Redacción	90	25	2250
	Reuniones	30	25	750
<b>Tutor</b>	Revisión tareas	30	60	1800
	Reuniones	30	60	1800
<b>Profesores asociados</b>	Reuniones	30	60	1800
<b>TOTAL</b>				<b>17.900€</b>
* No se incluyen las horas de programación que los tutores han dedicado en programas previos puestos a disposición del estudio.				

**Tabla 4:** Presupuesto establecido en relación al software utilizado en el proyecto

GASTOS DE SOFTWARE				
	Precio/año (€)	Unidades	Uso (meses)	Total (€)
<b>Matlab R2017b</b>	800	1	5	334€
<b>Office 365 Personal</b>	69	1	5	28,75€
<b>TOTAL</b>				<b>362,75€</b>

**Tabla 5:** Presupuesto establecido en relación al gasto de local

	GASTO DE LOCAL		
	Precio/mes (€)	Uso (meses)	Total (€)
<b>Alquiler local</b>	400	5	2000
<b>Electricidad y agua</b>	80	5	400
	<b>TOTAL</b>		<b>2400€</b>

**Tabla 6:** Presupuesto establecido en relación a los gastos de material

	GASTOS DE MATERIAL			
	Precio/u (€)	Unidades	Uso (meses)	Total (€)
<b>MacBook Pro</b>	1500	1	5	156,25
<b>TOTAL</b>				<b>156,25</b>
<i>* Considerando una amortización de 4 años</i>				

**Tabla 7:** Presupuesto total del proyecto

<b>PRESUPUESTO TOTAL</b>	<b>20.819€</b>
<i>* IVA incluido</i>	

## Bibliografía

- Ahonniska-Assa, Jaana, Orli Polack, Einat Saraf, Judy Wine, Tamar Silberg, Andreea Nissenkorn, and Bruria Ben-Zeev. 2018. "Assessing Cognitive Functioning in Females with Rett Syndrome by Eye-Tracking Methodology." *European Journal of Paediatric Neurology* 22 (1): 39–45. doi:10.1016/j.ejpn.2017.09.010.
- Anderer, Peter, Heribert V. Semlitsch, Bernd Saletu, and Manel J. Barbanoj. 1992. "Artifact Processing in Topographic Mapping of Electroencephalographic Activity in Neuropsychopharmacology." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 45 (2): 79–93. doi:10.1016/0925-4927(92)90002-L.
- Bachiller, Alejandro. 2012. "Análisis de La Señal de Electroencefalograma Mediante Distancias Espectrales Para La Ayuda En El Diagnóstico de La Enfermedad de Alzheimer." <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/2654?locale=en>.
- Bear, M; Connors, B; Paradiso, M. 2014. "NEUROSCIENCE Exploring the Brain." *Lippincott Williams & Wilkins*, no. 1: 1–5. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- Fabio, Rosa Angela, Lucia Billeci, Giulia Crifaci, Emilia Troise, Gaetano Tortorella, and Giovanni Pioggia. 2016. "Cognitive Training Modifies Frequency EEG Bands and Neuropsychological Measures in Rett Syndrome." *Research in Developmental Disabilities* 53–54: 73–85. doi:10.1016/j.ridd.2016.01.009.
- Guerrero. 2011. "Procesado Digital de Bioseñales." *Open Course Ware de La Universitat de València*, 4.1-4.28.
- Ingenieros, S. 2010. "Aplicación de Métodos No Lineales a Las Señales de Magnetoencefalograma Para Valorar El Daño Cerebral En Enfermos de Deterioro Cognitivo Leve Nonlinear Analysis of Magnetoencephalography Recordings for Evaluating the Brain Injury" 21: 241–50.
- Jurcak, Valer, Daisuke Tsuzuki, and Ippeita Dan. 2007. "10/20, 10/10, and 10/5 Systems Revisited: Their Validity as Relative Head-Surface-Based Positioning Systems." *NeuroImage* 34 (4): 1600–1611. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.024.
- Kaur, Jasjeet, and Amanpreet Kaur. 2015. "A Review on Analysis of EEG Signals." In *2015 International Conference on Advances in Computer Engineering and Applications*, 957–60. IEEE. doi:10.1109/ICACEA.2015.7164844.
- Kyle, Stephanie M, Neeti Vashi, and Monica J Justice. 2018. "Rett Syndrome: A Neurological Disorder with Metabolic Components." *Open Biology* 8 (2): 170216. doi:10.1098/rsob.170216.
- Malmivuo, Jaakko, and Robert Plonsey. 1995. "Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Field," 393–401. doi:10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001.
- Maskeliunas, Rytis, Robertas Damasevicius, Ignas Martisius, and Mindaugas Vasiljevas. 2016. "Consumer Grade EEG Devices: Are They Usable for Control Tasks?" *PeerJ* 4: e1746. doi:10.7717/peerj.1746.
- Moreno, Asunción. 2009. "Señales y Sistemas I Correlación y Espectro de Señales Deterministas," 1–

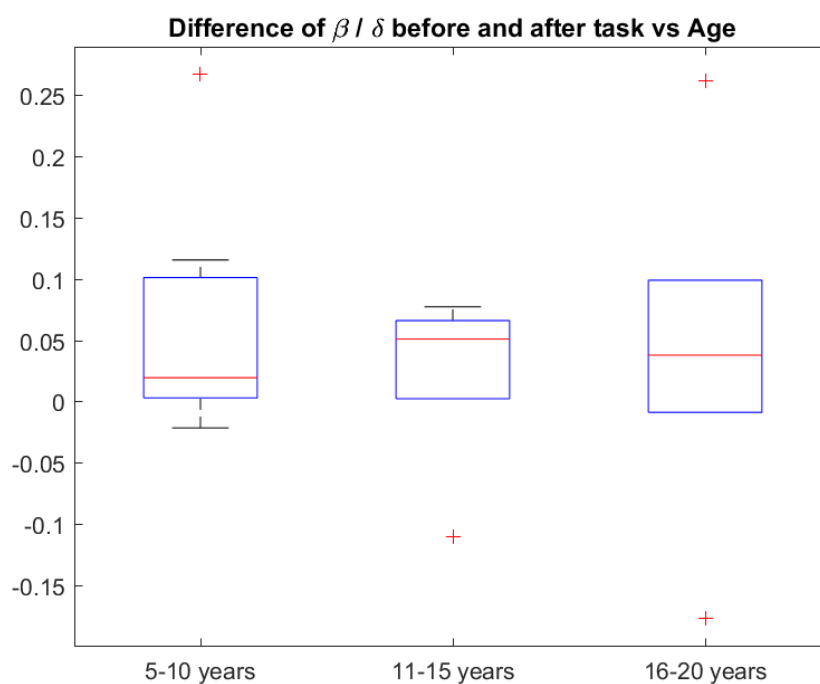
41.

- Niedermeyer, Ernst, and F H Lopes Da Silva. 2004. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams and Wilkins. Vol. 1. <http://books.google.com/books?id=tndqYGPHQdEC&pgis=1>.
- Pantaleón, Gretta F., and Tamara R. Juvier. 2015. "Bases Moleculares Del Síndrome de Rett, Una Mirada Actual." *Revista Chilena de Pediatría* 86 (3): 142–51. doi:10.1016/j.rchipe.2015.07.001.
- Putten, Michel J.A.M. Van, Jurriaan M. Peters, Sandra M. Mulder, Jan A.M. De Haas, Cornelis M.A. Buijninx, and Dénes L.J. Tavy. 2004. "A Brain Symmetry Index (BSI) for Online EEG Monitoring in Carotid Endarterectomy." *Clinical Neurophysiology* 115 (5): 1189–94. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.002.
- Putten, Michel J A M van. 2007. "The Revised Brain Symmetry Index." *Clinical Neurophysiology* 118 (11): 2362–67. doi:10.1016/j.clinph.2007.07.019.
- Ramos-Argüelles, F., G. Morales, S. Egozcue, R. M. Pabón, and M. T. Alonso. 2009. "Técnicas Básicas de Electroencefalografía: Principios y Aplicaciones Clínicas." *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra* 32 Suppl 3: 69–82. doi:10.4321/S1137-66272009000600006.
- Varela, Celia, and Antonio Oliviero. 2007. "Procesado de Señales Biomédicas En El SESCAM." *Procesado de Señales Biomédicas*. <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2505440>.

## Anexos:

### A. Diferencia beta/delta vs edad

A continuación, en la Fig.29 se muestra un gráfico con la diferencia de la relación beta/delta antes y después de la tarea en función de la edad:

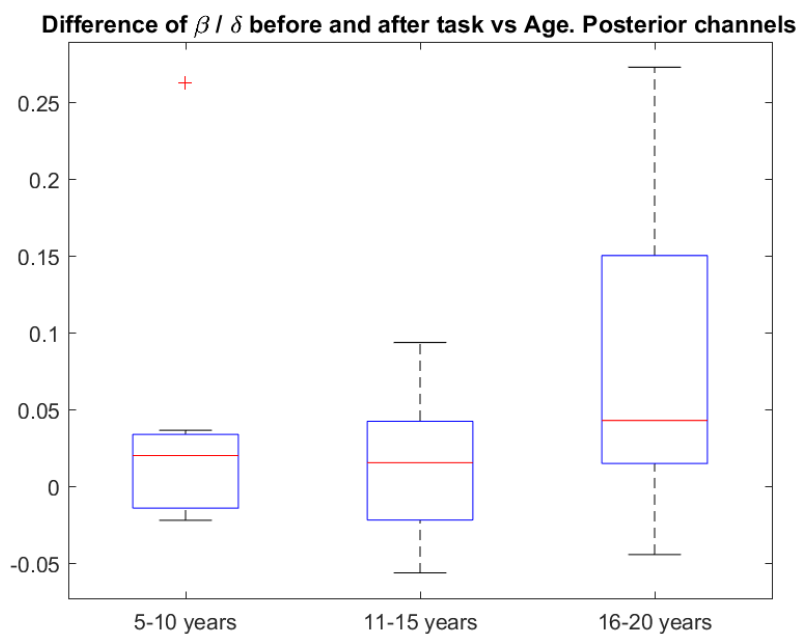


**Figura 29:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad

La diferencia entre fases de la relación beta/delta se muestra parecida en todos los rangos de edad, aunque en las niñas más pequeñas se aprecia un aumento superior en la diferencia antes y después de la tarea. Esto sugiere que la tarea es más eficaz en estadios menos desarrollados de la enfermedad, en parte por su condición degenerativa.

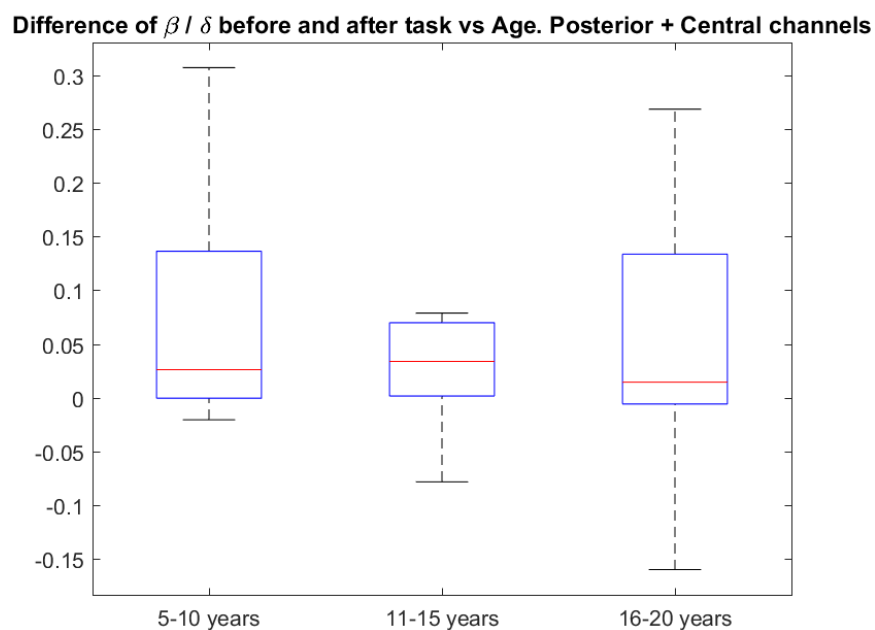
### B. Diferencia beta/delta vs edad por zonas

A continuación, en la Fig.30 se muestra el mismo gráfico, aunque únicamente de los canales posteriores, ya que en el apartado 5.4. era donde se veían las potencias más elevadas:

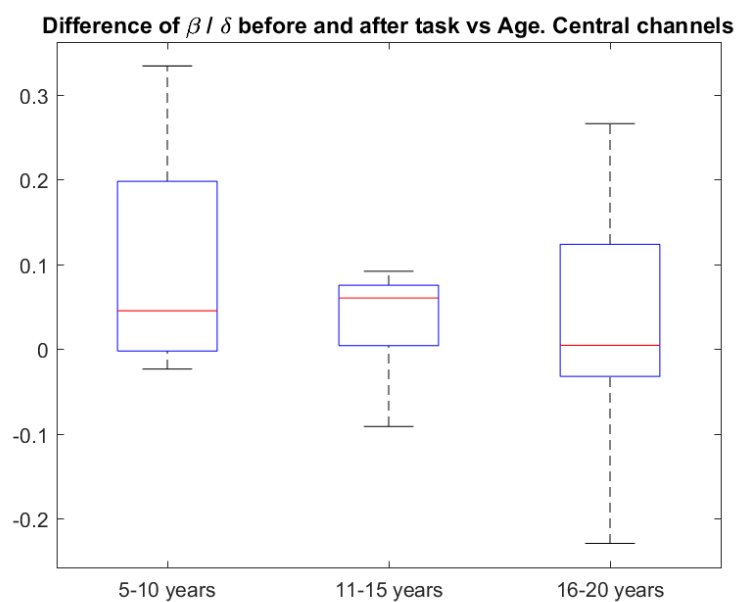


**Figura 30:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales posteriores

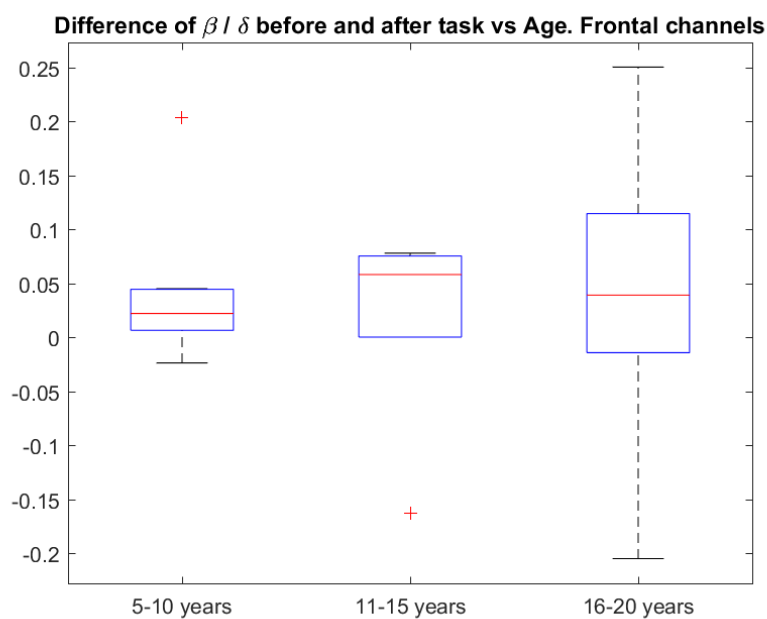
No se aprecian diferencias significativas entre los tres rangos de edad, aunque parece que va en la línea contraria a lo que sucede en la Fig. 26 con la diferencia del BSI. A continuación, en las Fig. 31, 32 y 33 se analizará lo mismo para las zonas central+posterior, central y frontal.



**Figura 31:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales posteriores+centrales



**Figura 32:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales centrales



**Figura 33:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad en los canales frontales

Tal y como se observa en las tres imágenes, no hay diferencias significativas entre los 3 grupos de edad para las zonas estudiadas.

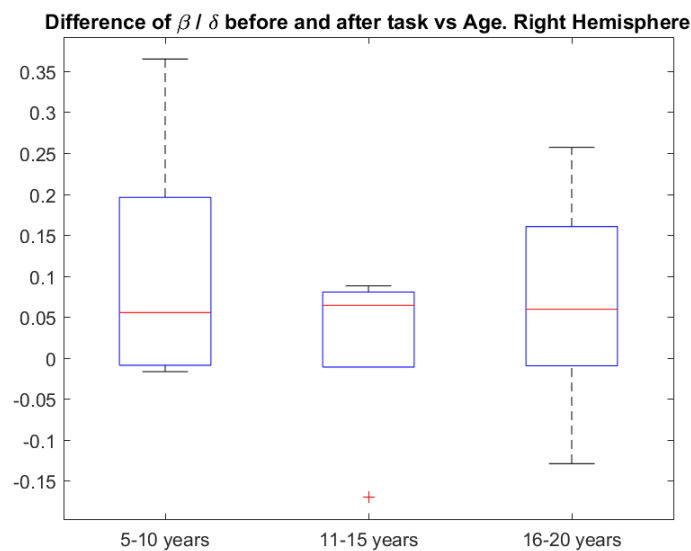


### C. Diferencia beta/delta vs edad por hemisferios

Se ha evaluado también la diferencia beta/delta para ambos hemisferios, el derecho y el izquierdo. A continuación, en las Fig. 34 y 35 se muestran dichos gráficos:



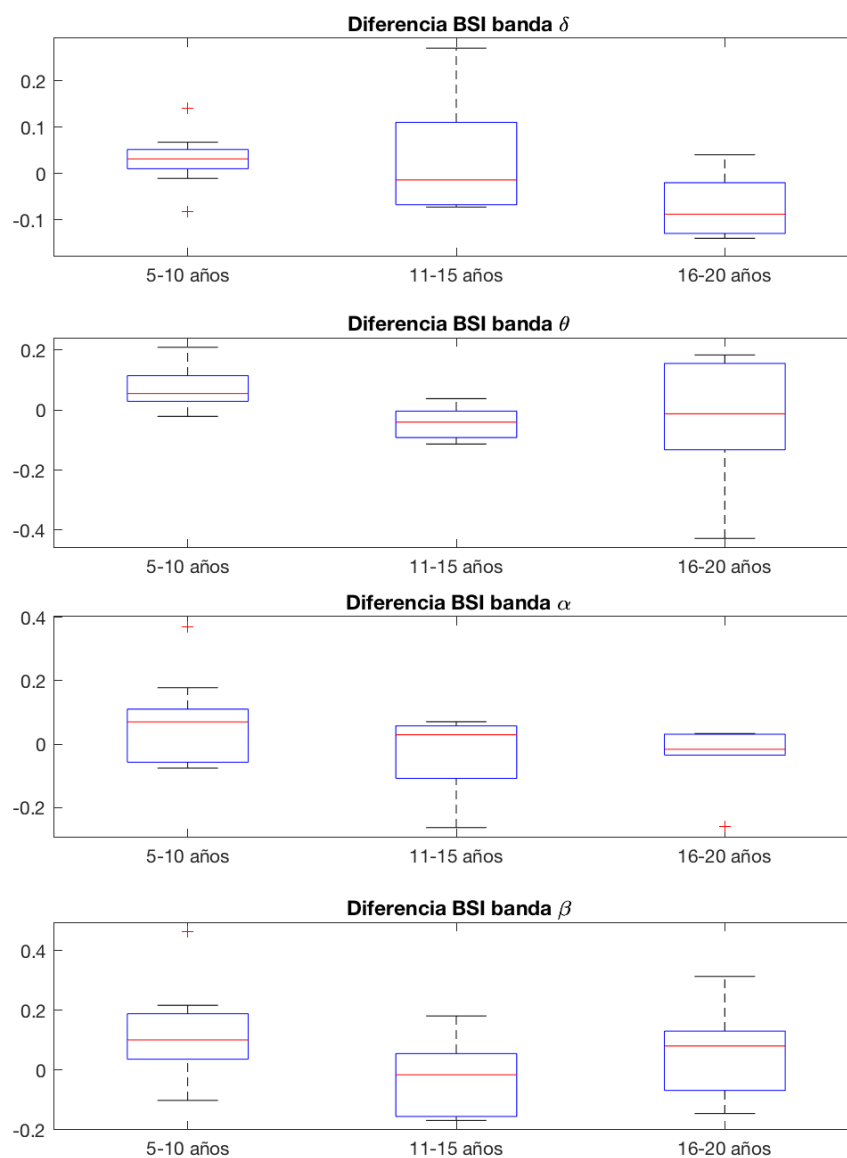
**Figura 34:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad hemisferio izquierdo



**Figura 35:** Boxplot de la diferencia beta/delta vs edad hemisferio derecho

No se observan diferencias significativas entre los tres grupos de edad, aunque en el caso del hemisferio derecho hay un mayor rango de valores y en algunos casos el aumento de la diferencia es superior al del hemisferio izquierdo, situando el tercer cuartil de los grupos entre 5-10 años alrededor del 0,2.

#### D. Diferencia del BSI por bandas



**Figura 36:** Boxplot de la diferencia del BSI por bandas

En este caso tampoco se han obtenido diferencias significativas entre los distintos grupos de edad y la diferencia del BSI por banda.

